

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Alectinib* (*Alecensa*<sup>®</sup>)

Roche Pharma AG

### Modul 4 A

*Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.04.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>21</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>24</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>30</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	31
4.2 Methodik.....	59
4.2.1 Fragestellung.....	59
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	63
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	72
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	72
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	75
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	76
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	77
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	79
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	79
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	81
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	91
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	92
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	92
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	95
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	98
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	98
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	99
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	102
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	104
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	107
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	110
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	110
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	110

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	110
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	110
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	111
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	111
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	113
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	113
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	114
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	115
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	117
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	119
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	119
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	120
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	121
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	121
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	126
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	141
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	147
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	147
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	207
4.3.2.3.3.1	Endpunkt – weitere Untersuchungen.....	210
4.3.2.3.3.1.1	Mortalität .....	210
4.3.2.3.3.1.2	Morbidität .....	226
4.3.2.3.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	296
4.3.2.3.3.1.4	Verträglichkeit .....	311
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	386
4.3.2.3.3.2.1	Mortalität .....	387
4.3.2.3.3.2.2	Morbidität .....	390
4.3.2.3.3.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	465
4.3.2.3.3.2.4	Verträglichkeit .....	484
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	578
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	600
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	600
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	608
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	625
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	625

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	625
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	626
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	626
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	626
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	628
4.7	Referenzliste.....	634
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>648</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>727</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>757</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>778</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>1016</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>1051</b>



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	39
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	70
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	111
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	111
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	112
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-29: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	119
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	120
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	146
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	154
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	158
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Flatiron Health Datenbank Population: Demographische, allgemeine und Krankheitscharakteristika .....	165
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus PROFILE 1014....	167
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika –weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus ASCEND-5 .....	169
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patienten –weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus ASCEND-5.....	170
Tabelle 4-48: Zusammensetzung der Analysepopulationen in der NP28761-Studie [56].....	177
Tabelle 4-49: Gründe für den Studienabbruch in der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016).....	180
Tabelle 4-50: Umfang der Analysepopulationen in der NP28673-Studie .....	186
Tabelle 4-51: Gründe für den Studienabbruch in der NP28673-Studie (Datenschnitt vom 01.02.2016).....	188
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten – Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ gepoolt, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Populationen .....	193
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .	195
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Populationen.....	199

Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	206
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Tabelle 4-59: Gegenüberstellung der Endpunktmatrix für die eingeschlossenen Alectinib-Studien und für die Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	208
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	210
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen, mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	211
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (adjustierter Vergleich).....	214
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	217
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (adjustierter Vergleich) .....	219
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	222
Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	224
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	226

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	228
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	230
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen - Objektive Ansprechrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	232
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	233
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen – Krankheitskontrollrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	235
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	236
Tabelle 4-78: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-79: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	240
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ZNS-Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	241
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ZNS-Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	241
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	243
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - Objektive ZNS-Ansprechrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	245

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - Dauer des ZNS-Ansprechens - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	246
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - ZNS-Progressionsrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	248
Tabelle 4-86: Tabelle: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	249
Tabelle 4-87: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	251
Tabelle 4-88: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	252
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	253
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	255
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	257
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Teilpopulationen.....	259
Tabelle 4-94: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Tabelle 4-95: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	262
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	264
Tabelle 4-98: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie NP28761 .....	266
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	268
Tabelle 4-100: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	272
Tabelle 4-102: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel*, Pemetrexed* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-104: Responderanalyse für die Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	276
Tabelle 4-105: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	278
Tabelle 4-106: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	279
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptome erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	281
Tabelle 4-109: EORTC-QLQ-LC13 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie NP28761 .....	283
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	285

Tabelle 4-111: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	289
Tabelle 4-113: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel*, Pemetrexed* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-115: Responderanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	294
Tabelle 4-116: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	296
Tabelle 4-117: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	297
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	299
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	299
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	301
Tabelle 4-121: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	304



Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	305
Tabelle 4-123: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel*, Pemetrexed* oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	307
Tabelle 4-124: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	308
Tabelle 4-125: Responderanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	309
Tabelle 4-126: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-127: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	316
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	321
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	321
Tabelle 4-130: Abkürzungen in der Ergebnisdarstellung .....	322
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	323
Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	327
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	329
Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	333
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	336
Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen .....	340

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	343
Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen .....	346
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	349
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen .....	353
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Lebererkrankungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	356
Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Lebererkrankungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	360
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	362
Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	365
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	367
Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	370
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien .....	372
Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	375
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	378

Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	380
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardialen Ereignissen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	382
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardialen Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen.....	384
Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	387
Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate- IRC basiert, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	390
Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	393
Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	396
Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt objektive ZNS-Ansprechrate, nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) – IRC basiert .....	399
Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechen (CDOR), nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	402
Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ZNS-Progressionsrate (CPR), nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	405
Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC basiert), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	408
Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	411
Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	414
Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	417
Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	420

Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	423
Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	426
Tabelle 4-167: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	429
Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Obstipation erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	432
Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	435
Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Dysphagie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	438
Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	441
Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung des Bluthustens erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	444
Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Alopezie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	447
Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in Arm / Schulter erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	450
Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Brustschmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	453
Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung sonstiger Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	459
Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des wunden Mundes erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	462

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	466
Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	469
Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	472
Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	475
Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	478
Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	481
Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	484
Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) $\geq$ Grad 3, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	486
Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	488
Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	490
Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 5, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	492
Tabelle 4-190: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) , aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	494
Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE) , aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	496
Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	498

Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen Grad $\geq 3$ (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	500
Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Obstipation (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	502
Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Diarrhoe (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	504
Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Übelkeit (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	506
Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erbrechen (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	508
Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Fatigue (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) ....	510
Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Asthenie (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	512
Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Periphere Ödeme (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	514
Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Kopfschmerzen (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	516
Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Schwindel (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	518
Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Schlaflosigkeit (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	520
Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Gewichtszunahme (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	522
Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD; AESI) , aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	524
Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Husten (UE $\geq 10\%$ ), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	526

Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Dyspnoe (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	528
Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	530
Tabelle 4-209: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	532
Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Muskelerkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	534
Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Enzymuntersuchungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	536
Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK; UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	538
Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Myalgie (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	540
Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Arthralgie (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	542
Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Rückenschmerzen (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	544
Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit arzneimittelbedingten Lebererkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	546
Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der AST (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	548
Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der ALT (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	550
Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hyperbilirubinämie (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	552
Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	554

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	556
Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Photosensibilität (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	558
Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hämatopoetischer Zytopenie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	560
Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hyperglykämie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	562
Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Anämie (UE $\geq$ 10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	564
Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Niere und Harnwege (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	566
Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	568
Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit akutem Nierenversagen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	570
Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	572
Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Verlängerung des QT-Intervalls (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) .....	574
Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Bradykardie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt).....	576
Tabelle 4-232: Zusammenfassende Ergebnisse zur Mortalität für erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	578
Tabelle 4-233: Zusammenfassende Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	580



Tabelle 4-234: Zusammenfassende Ergebnisse zur Mortalität, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	583
Tabelle 4-235: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	585
Tabelle 4-236: Zusammenfassende Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	586
Tabelle 4-237: Zusammenfassende Ergebnisse für die Verträglichkeit, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	591
Tabelle 4-238: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	625
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <PROFILE 1014> [9].	1017
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <ASCEND-5> [8].....	1037
Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <NP28761> .....	1052
Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <NP28673> .....	1063
Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten von der Flatiron Health Datenbank .....	1071
Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PROFILE 1014 (A8081014)>.....	1074
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303) .....	1082

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed).....	131
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin.....	132
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin .....	133
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib .....	135
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel .....	137
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed.....	138
Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib .....	140
Abbildung 11: Studienablauf in Phase I der NP28761-Studie [56] .....	171
Abbildung 12: Studienablauf in Phase II der NP28761-Studie [56].....	171
Abbildung 13: Patientenfluss in der Phase I der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016), *nur 47 Patienten erhielten eine Dosis Alectinib [88].....	178
Abbildung 14: Patientenfluss in der Phase II der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016) [88].....	179
Abbildung 15: Studiendesign (Teil 2 und 3) der NP28673-Studie [55] .....	181
Abbildung 16: Patientenfluss der Phase II der NP28673-Studie (bestehend aus Teil 2: Behandlung bis zum Progress, Tod oder Abbruch der Studie; und Teil 3: Weiterbehandlung mit Alectinib nach Progress; *Ein Patient war in die Studie eingeschlossen, erhielt die Studienmedikation jedoch nicht, da er an Tag 1 von Zyklus 1 aufgrund von Laborparametern außerhalb des Normbereichs wieder aus der Studie ausgeschlossen wurde), Datenschnitt vom 01.02.2016 [88] .....	187
Abbildung 17: Patientenfluss der Teilpopulationen der Studien NP 28761 und NP28673 (eigene Darstellung) [89] .....	190
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder	

Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen basierend auf PS-balancierten Kohorten [16]. Schattierung: Konfidenzbänder um die Verläufe der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Hall und Wellner .....	215
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, basierend auf unbalancierten und PS-balancierten Kohorten [16]. Schattierung: Konfidenzbänder um die Verläufe der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Hall und Wellner .....	221
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86].....	231
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86].....	234
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Tumorevaluation durch das BIRC), für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel/Pemetrexed und Ceritinib [8].....	234
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des ZNS-Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86].....	244
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des ZNS-Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86].....	247
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (Tumorevaluation durch das BIRC) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [8].....	247
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86] .....	256
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreiem Überleben, für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen,	

aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [9]Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen .....	256
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86].....	258
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (Tumorevaluation durch das BIRC), für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [8] .....	258
Abbildung 4-30 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1014 [9] .....	1036
Abbildung 4-31 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-5 (Primäranalyse vom 26. Januar 2016) [8] .....	1050

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALK	Anaplastische-Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Neutrophilenzahl)
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve)
BID	Bis In Die (zweimal täglich)
BIRC	Blinded Independent Review Committee (verblindetes unabhängiges Review-Komitee)
BMI	Body Mass Index
BRAF	Isoform B Rat Fibrosarcoma
BRAF V600	Mutation an Position 600 von BRAF
BSC	Best-Supportive-Care
CDOR	CNS Duration Of Response (Dauer des ZNS-Ansprechens)
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CLcr	Creatinin-Clearance
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CMR	Cochrane Methodology Register
CNS	Central Nervous System (Zentralnervensystem)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CORR	CNS Objective Response Rate (objektive ZNS-Ansprechrage)
CPK	Creatin-Phosphokinase
CPR	CNS Progression Rate (ZNS-Progressionsrate)
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450 (Zytochrom P450)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOR	Duration Of Response (Dauer des Ansprechens)
DXA	Doppelröntgen-Absorptiometrie
EC	Ethics Committee (Ethikkommission)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	ECOG Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EC-TTP	Extracranial Time To Progression (Zeit bis zur extrakraniellen Tumorprogression)
EED	Economic Evaluation Database
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ENR/CT3	EU Guidance CT3 (EU-Leitlinie CT3)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire Core (Kernfragebogen zur Lebensqualität) mit 30 Items
EORTC-QLQ-LC13	EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer (Lebensqualitäts-

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	fragebogen Lungenkrebs) mit 13 Items
EOT	End Of Treatment (Behandlungsende)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz In Situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCRU	Health Care Resource Utilization (Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen)
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Grouped Term
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IC-TTP	Intracranial Time To Progression (Zeit bis zur intrakraniellen Tumorprogression)
IDCR	Intracranial Disease Control Rate (intrakranielle Krankheitskontrollrate)
IDMS	Integrated Database Management System (integriertes Datenbank-Managementsystem)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
INN	International Non-proprietary Name (internationaler Freiname)
IOBU-SDMC	Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committee
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Review-Komitee)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IRR	Independent Radiology Review (Unabhängiger radiologischer Review)
IRT	Interactive Response Technology (interaktives Antwortsystem)
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response System (Sprachdialogsystem)
KI	Konfidenzintervall
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale (Lungenkrebs-Symptomskala)
LFT	Leberfunktionstest
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
Min-Max	Minimum bis Maximum
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht auswertbar
n.a.C	Not elsewhere classified (nicht anderweitig klassifiziert)
n.b.	Nicht berechnet
n.e.	Nicht erreicht
n.v.	Nicht verfügbar
n.z.	Nicht zutreffend
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OIRR	Overall Intracranial Response Rate (intrakranielle Gesamtansprechrate)
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PNB	PharmNet Bund
PopPK	Populations-Pharmakokinetik



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPS	Per Protocol Set
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PSM	Propensity Score Matching
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q3W	Quis 3 Weeks (alle drei Wochen)
QD	Quaqua Die (einmal täglich)
QLQ	Quality of Life Questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RE	Response Evaluable
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RP2D	Recommended for Phase 2 Dose (empfohlene Dosis für Phase 2)
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAP	Safety Analysis Population
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLS	Sodium Lauryl Sulfate (Natriumlaurylsulfat)
SMQ	Standard MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOD	Sum of Diameters (Durchmessersumme)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (unter Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Tumorprogression)
TTR	Time To Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union International Contre le Cancer
UICC7	UICC Tumorklassifizierung Version 7
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalwertes)
VerfO	Verfahrensordnung
VSAQ-ALK	Visual Symptom Assessment Questionnaire for ALK-positive NSCLC (visueller Symptombewertungsfragebogen für ALK-positive NSCLC)
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy (Ganzhirnbestrahlung)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### **Fragestellung**

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

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Wie in Modul 3 (Abschnitt 3.1) beschrieben, hängt die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Alectinib von der Art der Vortherapie ab:

- 1) Für Patienten, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten haben, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib. Als platinbasierte Kombinationschemotherapie wird Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) eingesetzt. Es besteht die Möglichkeit, anstelle von Cisplatin Carboplatin zu geben (Carboplatin im Rahmen der Off-Label-Indikation: fortgeschrittenes NSCLC). Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 kann alternativ zur platinbasierten Kombinationschemotherapie auch eine Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin gegeben werden.
- 2) Für Patienten mit mehrfacher Vortherapie setzt der G-BA voraus, dass diese zusätzlich zu Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. Sofern diese Patienten für eine weitere Chemotherapie in Frage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib.
- 3) Für Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben, und nicht für eine Chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC).

##### **Datenquellen**

Zur Identifikation von relevanter Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt und in Studienregistern nach relevanten Untersuchungen gesucht (RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen). Die Selektion der für die Bewertung relevanten Untersuchungen erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (siehe Tabelle 4-1).

Bei der Recherche für Alectinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von zwei interventionellen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studien vorliegt (NP28761 und NP28673). Darüber hinaus wurde die randomisierte kontrollierte Studie ALUR identifiziert.

Da zu der letztgenannten Studie bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers keine Informationen vorlagen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten), konnte die Studie nicht in das vorliegende Dossier eingeschlossen werden. Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib auf Basis der beiden einarmigen Studien NP28761 und NP28673. und für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich anhand eines adjustierten Vergleichs mit Daten einer externen Kohorte im Rahmen eines Propensity-Score-Verfahrens. Da die beiden einarmigen Studien im Hinblick auf Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar sind, wurden sie für die Analysen gepoolt und entsprechend der vom G-BA definierten Teilpopulationen aufgeteilt.

- 1) Für die Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommt, wurden aus dem Datenpool die Patienten herangezogen, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten hatten. Patienten mit weiteren Vortherapien wurden für die Auswertungen in dieser Teilpopulation nicht berücksichtigt.
- 2) Für die Teilpopulation der Patienten, die zusätzlich zur Vorbehandlung mit Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten hat und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommt, wurden aus dem Datenpool die Patienten herangezogen, die vor Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten hatten und aufgrund ihres Allgemeinzustandes (ECOG-PS 0-2) für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kamen.
- 3) Für die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommt und für die die zweckmäßige Vergleichstherapie daher BSC ist, liegen keine Daten aus den Studien zu Alectinib vor. Eine Aussage zum Zusatznutzen kann daher nicht abgeleitet werden.

Für den adjustierten Vergleich zum Gesamtüberleben standen Daten aus der Flatiron Health Datenbank zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine US-amerikanische Datenbank, die Behandlungsdaten aus 220 Krebszentren und 700 weiteren Kliniken von insgesamt 725.000 Patienten mit Krebserkrankungen enthält. Damit erfasste die Datenbank im Jahr 2016 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA. Für das Anwendungsgebiet von Alectinib waren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die platinbasierte Kombinationschemotherapie und für die Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed verfügbar. Diese stammten mehrheitlich von kaukasischen Patienten. Da die Daten auf individueller Patientenebene vorlagen, konnte der adjustierte Vergleich durchgeführt werden. Dieser entspricht einer höheren Evidenzstufe als ein deskriptiver Vergleich von Behandlungsarmen.

Zur Identifikation von Untersuchungen, die sich potenziell für einen indirekten Vergleich eignen, wurde eine weitere bibliografische Recherche und eine Suche in Studienregistern nach relevanten Untersuchungen zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Selektion der für die Bewertung relevanten Evidenz zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte wieder durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4). Da in den Studien zu Alectinib keine Daten zu BSC enthalten sind und somit keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet werden kann, wurde BSC bei der Recherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht berücksichtigt.

Für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, wurden keine Studien identifiziert. Die Studie PROFILE 1014 untersucht die platinbasierte Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne Vorbehandlung mit Crizotinib. Sie entspricht nicht exakt dem Anwendungsgebiet von Alectinib, stellt aber mangels anderer Daten die beste Annäherung an dieses Anwendungsgebiet dar und wurde daher für das vorliegende Dossier berücksichtigt. Die Studie ASCEND-4 untersuchte die platinbasierte Kombinationschemotherapie sowie Ceritinib ebenfalls bei therapie-naiven Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Da die Ergebnisdarstellung der ASCEND-4 nicht in dem Detailgrad vorliegt, der für die Nutzenbewertung gefordert wird, wurde diese Studie für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt.

Für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie ASCEND-5 identifiziert. In dieser Studie wird Ceritinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed untersucht.

Da es für einen Vergleich der Studien zu Alectinib mit den Studien PROFILE 1014 (platinbasierte Kombinationschemotherapie) und ASCEND-5 (Docetaxel bzw. Pemetrexed und Ceritinib) keine Brückenkompaktoren gibt, konnte kein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Andere indirekte adjustierte Vergleiche ohne Brückenkompaktoren setzen Informationen auf der Ebene von individuellen Patientendaten (IPD) voraus (z.B. Confounder für jeden Patienten). Da die Ergebnisse dieser Studien nur als aggregierte Daten vorlagen, werden sie im vorliegenden Dossier in einem deskriptiven nicht-adjustierten Vergleich gegenübergestellt.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder</li> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>oder</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung

E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten <sup>c</sup> ). Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b. gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		



Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2) oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder</li> <li>• Pemetrexed oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Alle nicht randomisierten Studientypen mit mind. einem Kontrollarm (nicht vergleichende Studien und Kasuistiken werden ausgeschlossen)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen ver-	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung aus-

	fügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	reichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des TREND- bzw. des STROBE-Statements geforderte Informationen enthalten <sup>e</sup> ) Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b. gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

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

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Alle nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe (alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe werden ausgeschlossen). Review, Übersichtsartikel, Kommentare, Survey, Note, Editorial, Letter, Case Reports werden ausgeschlossen.
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten enthalten <sup>b</sup> ) Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention <sup>b</sup>	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder</li> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2) oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel oder</li> <li>• Pemetrexed oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E3/A3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	<p>Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe (alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe werden ausgeschlossen).</p> <p>Review, Übersichtsartikel, Kommentare, Survey, Note, Editorial, Letter, Case Reports werden ausgeschlossen.</p>
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen)

		vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechendes Kriterien des CONSORT (für RCTs), TREND- oder STROBE-Statements (für nicht randomisierte vergleichende Studien) geforderte Informationen enthalten <sup>c)</sup> Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a. Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b. Gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, Studienprotokolle, Studienregistereinträge, Vollpublikationen und weiteren Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Bei den Studien NP28673 und NP28761 zu Alectinib handelt es sich um interventionelle, nicht randomisierte einarmige Studien. Die Standards zur Beschreibung von Studien (CONSORT, STROBE, TREND) wurden nicht für die Beschreibung derartiger Studien entwickelt. Daher erfolgt die Beschreibung der beiden für das Dossier relevanten Studien orientierend an den drei obigen Standards. Der Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCT vorgesehen ist, wurde nicht ausgefüllt. Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Dieser Abschnitt enthält auch Informationen zur Flatiron Health Datenbank, aus der Daten für den adjustierten Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie und Docetaxel/Pemetrexed verwendet werden.

Die für den deskriptiven Vergleich mit Alectinib hinzugezogenen RCTs (PROFILE 1014 und ASCEND-5) werden in den vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat im Anhang 4-E dargestellt und auch im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben. Informationen zu den Wirkstoffen Crizotinib und Ceritinib wurden ausschliesslich aus den jeweiligen Nutzendossiers, IQWiG-Nutzenbewertungen inkl. Addenda und Tragenden Gründen zu den G-BA Beschlüssen extrahiert.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) der im Dossier präsentierten Studien wurde sowohl auf Studienebene als auch auf

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

Das Verzerrungspotenzial der für den deskriptiven Vergleich eingeschlossenen Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzendossiers der pharmazeutischen Unternehmer übernommen. Zusätzlich wurden die Bewertungen durch IQWiG und G-BA berücksichtigt.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens anhand der Studien NP28761 und NP28673 zu Alectinib lagen die Studienprotokolle, Studienberichte zum ersten Datenschnitt (Primäranalyse; NP28761: 24.10.2014; NP28673: 18.08.2014) und Berichte zu weiteren Datenschnitten (NP28761: 22.04.2015, 22.01.2016; NP28673: 08.01.2015, 27.04.2015, 01.02.2016) sowie vier Publikationen und Zusatzanalysen vor. Die Bewertung im vorliegenden Dossier erfolgte auf Basis der gepoolten Daten aus beiden Studien, da diese im Hinblick auf Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar waren.

Die Angaben zu den Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurden den jeweiligen Nutzendossiers, IQWiG-Nutzenbewertungen inkl. Addenda und Tragenden Gründen zu den G-BA Beschlüssen entnommen.

Für den adjustierten Vergleich von Daten zu Alectinib mit Daten der Flatiron Health Datenbank zu platinbasierter Kombinationschemotherapie und zu Docetaxel bzw. Pemetrexed wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens in den vom G-BA definierten Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Alectinib werden jeweils die folgenden Ergebnisse herangezogen:

- 1) Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen
  - Adjustierter Vergleich mit Daten der Flatiron Health Datenbank zur platinbasierten Kombinationschemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben
  - Deskriptiver Vergleich mit Studiendaten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie für alle Endpunkte, sofern die Studien dazu vergleichbare Daten enthalten.
  - Für die ZVT Ceritinib lagen in dieser Teilpopulation keine Daten vor.
- 2) Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen
  - Adjustierter Vergleich mit Daten der Flatiron Health Datenbank zu Docetaxel bzw. Pemetrexed für den Endpunkt Gesamtüberleben
  - Deskriptiver Vergleich mit Studiendaten zu Docetaxel bzw. Pemetrexed und zu Ceritinib für alle Endpunkte, sofern die Studien dazu vergleichbare Daten enthalten.

3) Patienten, die nicht für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen und für die die zweckmäßige Vergleichstherapie daher BSC ist

- Für diese Teilpopulation liegen keine Daten zu Alectinib vor. Daher wurde BSC nicht in der Studienrecherche zu Vergleichstherapien berücksichtigt. Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht.

Eine detaillierte Darstellung der Datenquellen pro Endpunkt befindet sich in Absatz 4.3.2.3.3 (Tabelle 4-58)

<p><b>Mortalität</b></p> <p>Der Zusatznutzen von Alectinib für den Endpunkt Gesamtüberleben wird gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed anhand der Ergebnisse des adjustierten Vergleichs mit Daten der Flatiron Health Datenbank abgeleitet. Für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, wird für die Bewertung des Zusatznutzens der deskriptive Vergleich mit Daten zu Ceritinib aus der Studie ASCEND-5 herangezogen.</p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Für die Therapie mit Alectinib zeigte sich im adjustierten Vergleich mit Daten aus der Flatiron Health Datenbank zu platinbasierter Kombinationschemotherapie eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,42, 95 % KI [0,24; 0,71]). In der Studienkohorte wurde das mediane Überleben nicht erreicht (95% KI [20,0;n.a.]), in der Flatiron Kohorte betrug es 21,9 Monate (95% KI [7,5; 21,9]).</p> <p>Die Kovariablen waren in der Alectinib Kohorte und der Flatiron Kohorte ausgeglichen. Daher kann von einer unverzerrten und genauen Effektschätzung ausgegangen werden. Sensitivitätsanalysen anhand der nicht balancierten Kohorten zeigen, dass der Punktschätzer nur wenig von dem der balancierten Kohorten abweicht (HR: 0,52, 95 % KI [0,24; 1,18]). Allerdings gilt für die unbalancierten Kohorten, dass die Effektschätzung durch eine ungleiche Verteilung der Kovariablen erschwert wird. Somit liegt eine höhere Unsicherheit vor, die sich in breiteren Konfidenzintervallen zeigt. Trotz der kleinen Fallzahl der Flatiron Kohorte liefern diese Analysen konsistente, interpretierbare und robuste Ergebnisse.</p> <p>Numerisch ergibt sich ein deutlicher und signifikanter Überlebensvorteil der Alectinib Kohorte. Die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls befindet sich unterhalb des Schwellenwertes von 0,85. Dies entspricht einem <b>erheblichen Zusatznutzen</b> von Alectinib gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie. Da für diese Teilpopulation keine Daten zu Ceritinib vorliegen, wird von einem <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> von Alectinib gegenüber Ceritinib ausgegangen.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Im adjustierten Vergleich mit Daten aus der Flatiron Health Datenbank zu Docetaxel bzw. Pemetrexed zeigte sich ein großer Überlebensvorteil für die Behandlung mit Alectinib (HR; 0,35, 95 % KI [0,24; 0,51]). Das mediane Überleben betrug in der Studienkohorte 24 Monate ( 95% KI [21,2;n.a.]) und in der Flatiron Kohorte 11,3 Monate ( 95% KI [11,3;11,3]).</p> <p>Die beiden Kohorten ließen sich nicht bzgl. aller Kovariaten ausbalancieren. Deshalb muss das Hazard Ratio für sich alleine mit Vorsicht interpretiert werden. Da der Punktschätzer auch in der Sensitivitätsanalyse konsistent war und für einen sehr starken Effekt zwischen den Kohorten spricht, kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nur partiell auf Confounder zurückzuführen ist. Das entspricht einem <b>nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Alectinib gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed.</p> <p>Der deskriptive Vergleich von Alectinib und Ceritinib zeigte, dass Patienten in Behandlung mit Alectinib mehr als 6 Monate länger (24,4 Monate; 95 %KI [21,2; n.a.]) lebten, als Patienten unter Behandlung mit Ceritinib (18,1 Monate; 95 %KI [13,4; 23,9]). Entsprechend wird von einem <b>nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Alectinib gegenüber Ceritinib ausgegangen.</p>



<p><b>Morbidität</b></p> <p>Als Behandlungsziele in der Morbidität stehen für Patienten der Zielpopulation sowohl die Verzögerung von Progression als auch die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik im Vordergrund. Voraussetzung hierfür ist jeweils das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung.</p>	
<p><i>Tumoransprechen</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Die Mehrzahl der Patienten (58,5 %, 95 %KI [42,1; 73,7]) sprach auf die Behandlung mit Alectinib an und das für einen langen Zeitraum (11,2 Monate, 95 %KI [8,0; n.a.]). Die Krankheitskontrollrate betrug 78,1 % (95 %KI [62,4; 89,4]).</p> <p>Die Daten zeigen, dass die Tumorlast in Behandlung mit Alectinib reduziert wird und damit die Voraussetzung für eine Verzögerung von Tumorprogression und Symptomverschlechterung geschaffen werden kann.</p> <p>Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien lagen in dieser Teilpopulation keine Vergleichsdaten vor. Daher wird der Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Ceritinib jeweils als <b>nicht quantifizierbar</b> bewertet.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>In dieser Teilpopulation sprach nahezu die Hälfte der Patienten (49,2 %, 95 %KI [40,3; 58,2]) auf die Therapie mit Alectinib an. Für Docetaxel bzw. Pemetrexed betrug die objektive Ansprechrates 6,9 % (95 %KI [3,0; 13,1] und für Ceritinib 39,1 % (95 %KI [30,2; 48,7]). Das Ansprechen hielt unter Alectinib 14,9 Monate (95 %KI [10,9; 20,4]) an und dauerte damit deutlich länger als bei Docetaxel bzw. Pemetrexed (8,3 Monate; 95 %KI [3,5; n.e.] und Ceritinib (6,9 Monate; 95 %KI [5,4; 8,9]). Die Krankheitskontrollrate war mit 82,0 % (95 %KI [74,3; 88,3]) unter Alectinib ebenfalls besser als unter Docetaxel bzw. Pemetrexed (36,2 %; 95 %KI [27,5; 45,7]) und unter Ceritinib (76,5 %; 95 %KI [67,7; 83,9]).</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Alectinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed und im Vergleich zu Ceritinib eine deutliche Verbesserung des Tumoransprechens. Dies entspricht einem <b>nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Alectinib gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed und gegenüber Ceritinib.</p>
<p><i>ZNS-Ansprechen</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Für die Mehrzahl der Patienten mit Hirnmetastasen konnte die intrakranielle Tumorlast unter Alectinib verringert werden. 70,0 % (95 %KI [34,8; 93,3]) der Patienten zeigten ein ZNS-spezifisches Tumoransprechen. Dieses hielt im Median 3,7 Monate (95 %KI [2,2; n.a.]) an.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei Hirnmetastasen entspricht dies einer deutlichen Verringerung der ZNS-spezifischen Tumorlast. Dadurch kann eine Progression und auch der meist damit verbundene Therapiewechsel verzögert werden, der insbesondere bei multiplen Hirnmetastasen zu einem</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Auch in dieser Teilpopulation zeigten mehr als die Hälfte der Patienten in Behandlung mit Alectinib ein ZNS-spezifisches Tumoransprechen (60,5 %, 95 %KI [43,4; 76,0]). Unter Docetaxel bzw. Pemetrexed waren es 3,0 % (95 %KI [0,4; 10,4]) und unter Ceritinib 10,6 % (95 %KI [4,4; 20,6]). Gegenüber der Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed handelt es sich hiermit um eine Verbesserung um das 20-fache. Dies entspricht einem dramatischen Effekt von Alectinib. Das ZNS-Ansprechen dauerte in Behandlung mit Alectinib im Median 11,1 Monate, 95 %KI [8,8; n.a.] und mit Ceritinib 8,3 Monate, 95 %KI [2,7; 8,8]. Für Docetaxel bzw. Pemetrexed war die mediane Dauer aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen</p>

<p>Wechsel auf die Ganzhirnbestrahlung führen kann. Diese ist so lange wie möglich hinauszuzögern, da die Ganzhirnbestrahlung langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist. Zudem kann durch das ZNS-spezifische Ansprechen bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen eine Verschlechterung von ZNS-spezifischen Symptomen und bei asymptomatischen Patienten die Entwicklung von ZNS-spezifischen Symptomen verzögert werden.</p> <p>Da keine Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien vorlagen, wird gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Ceritinib jeweils ein <i>nicht quantifizierbarer</i> Zusatznutzen angenommen.</p>	<p>nicht berechenbar. Mit Alectinib kann die ZNS-spezifische Tumorlast am stärksten verringert und dadurch eine Progression und der meist damit verbundene Therapiewechsel verzögert werden. Dies ist bei Hirnmetastasen besonders wichtig, da ein Therapiewechsel zu einem Wechsel auf die Ganzhirnbestrahlung führen kann, die langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist. Zudem kann eine Verschlechterung von ZNS-spezifischen Symptomen bzw. die Entwicklung von ZNS-spezifischen Symptomen verzögert werden. Entsprechend wird gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed ein <i>erheblicher Zusatznutzen</i> und gegenüber Ceritinib ein <i>nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen</i> angenommen.</p>
<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Das mediane PFS betrug unter Alectinib 8,4 Monate (95 %KI [5,6; 16,7], IRC) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 7,0 Monate (95 %KI [6,8; 8,2], IRR]. Eine Progression und der meist damit verbundene Therapiewechsel kann unter Alectinib in moderatem Ausmaß verzögert werden.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Unter Alectinib betrug das mediane PFS 8,8 Monate (95 R% KI [6,3; 12,6], IRC), unter Docetaxel bzw. Pemetrexed 1,6 Monate (95 %KI [1,4; 2,8], BIRC) und unter Ceritinib 5,4 Monate (95 %KI [4,1; 6,9], BIRC). Die Verzögerung von Progression und möglichem Therapiewechsel um mehr als 6 Monate entspricht einer deutlichen Verbesserung im Vergleich zu Chemotherapie.</p>

<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.</p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Das patientenrelevante lungenkrebspezifische Symptom <b>Dyspnoe</b> wurde sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 (1 Items) als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 (3 Items) erfasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe war unter Alectinib in beiden Fällen länger als für die platinbasierte Kombinationschemotherapie (EORTC-QLQ-LC13: 4,2 Monate (95 %KI [1,4; n.a.]) vs. 1,4 Monate (95 % KI [0,6; 2,1]; EORTC-QLQ-C30: Median nicht erreicht (95 %KI [2,8; n.a.]) vs. 8,7 Monate (95 %KI [4,7; 8,7])). Die unterschiedlichen Zeiten bis zur Verzögerung unter Alectinib resultieren aus dem Einsatz der beiden Fragebögen und lassen sich durch die unterschiedlichen Operationalisierungen von Dyspnoe erklären. Im EORTC-QLQ-C30 wird diese mit einem allgemeinen Item gemessen, im EORTC-QLQ-LC13 wird anhand von drei Items nach Dyspnoe in verschiedenen konkreten Alltagssituationen gefragt.</p> <p><b>Husten</b> verschlechterte sich unter Alectinib im Median nach 13,8 Monaten (95 %KI [6,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie wurde die Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht (95 %KI [5,2; n.a.]). Für <b>Bluthusten</b> wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter platinbasierter Kombinationschemotherapie erreicht.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>In dieser Teilpopulation dauerte es meist viele Monate, bis sich die Symptome verschlechterten. Die <b>Dyspnoe</b> nahm in Abhängigkeit von der Operationalisierung nach 17,9 Monaten (95 %KI [12,4; n.a.], EORTC-QLQ-C30) bzw. nach 9,9 Monaten (95 %KI [4,2; n.a.], EORTC-QLQ-LC13) zu. Für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed betrug die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe (EORTC-QLQ-LC13) 2,1 Monate (95 % KI [1,0; 5,5]), für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 4,2 Monate (95 % KI [1,5; 7,1]).</p> <p><b>Husten</b> verschlechterte sich im Median nach 13,8 Monaten (95 % KI [6,8; n.a.]) unter Alectinib und nach 5,7 Monaten (95 % KI [2,8; n.a.]) unter Docetaxel / Pemetrexed. Unter Behandlung mit Ceritinib wurde der Median nicht erreicht. Für <b>Bluthusten</b> wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien erreicht.</p>

<p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.</p>	
<p>Die Zeit bis zur Verschlechterung von <b>Schmerzen</b> lag unter Alectinib bei 10,2 Monaten (95 % KI [2,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bei 2,2 Monaten (95 % KI [1,3; 4,3]). <b>Schmerzen in Arm und Schulter</b> verschlechterten sich in Behandlung mit Alectinib im Median nach 12,2 Monaten (95 % KI [7,7; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 8,7 Monaten (95 % KI [6,5; n.a.]). Für <b>Brustschmerzen</b> und <b>sonstige Schmerzen</b> wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib nicht erreicht, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug der Median jeweils 6,5 Monate (Brustschmerzen: 95 % KI [6,5; n.a.], sonstige Schmerzen: 95 % KI [4,2; n.a.]).</p> <p>Auch für die folgenden Symptome zeigte sich ein Vorteil für Alectinib. Eine Verschlechterung von <b>Schlafstörungen</b> trat unter Alectinib nach 16,8 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]) auf, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 3,6 Monaten (95 % KI [1,5; 8,7]). Bis zur Verschlechterung der <b>Fatigue</b> dauerte es unter Alectinib 9,7 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 0,4 Monate (95 % KI [0,3; 0,6]).</p>	<p>Für <b>Schmerzen</b> betrug die Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib 14,9 Monate (95 % KI [7,3; 21,4]), unter Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 3,1 Monate (95 % KI [1,2; 6,9]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,52; 7,1]). Zur Verschlechterung von <b>Schmerzen in Arm und Schulter</b> kam es bei Patienten unter Alectinib im Median nach 19,2 Monaten (95 % KI [12,5; n.a.]), unter Docetaxel/Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,6; n.a.]). Für Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Für <b>Brustschmerzen</b> wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib noch nicht erreicht. Bei Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed verschlechterten sich Brustschmerzen im Median nach 7,1 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 18,0 Monaten (95 % KI [7,0; n.a.]). <b>Sonstige Schmerzen</b> verschlechterten sich unter Alectinib nach 12,2 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]), unter Docetaxel/Pemetrexed nach 2,1 Monaten (95 % KI [1,0; 5,7]) und unter Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,1; 19,7]).</p> <p>Die Verschlechterung weiterer Symptome wie <b>Schlafstörungen</b> und <b>Fatigue</b> konnte unter Alectinib am längsten verzögert werden. <b>Schlafstörungen</b> verschlechterten sich unter Alectinib nach 13,8 Monaten (95 % KI [5,5; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 4,1 Monaten (95 % KI [2,8; 12,5]) und unter Ceritinib nach 7,2 Monaten (95 % KI [2,8; n. b.]). <b>Fatigue</b> verschlechterte sich bei Patienten unter Alectinib 9,7 Monate (95 % KI [2,8; 16,8]), für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 1,0 Monate (95 % KI [0,8; 2,1]) mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,4; 2,8]).</p>

**Symptomatik**

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

Für **Diarrhoe** (95 % KI [15,4; n.a.]), **Übelkeit und Erbrechen** (95 % KI [16,6; n.a.]) und **Appetitverlust** (95 % KI [n.a.; n.a.]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug sie für Diarrhoe 6,5 Monate (95 % KI [3,7; 22,3]), für Übelkeit und Erbrechen 0,5 Monate (95 % KI [0,4; 0,7]) und für Appetitverlust 1,4 Monate (95 % KI [0,5; 2,9]). Ein Vergleich der Konfidenzintervalle lässt darauf schließen, dass der Zeitraum bis zur Verschlechterung dieser Symptome unter Alectinib jeweils deutlich länger ist. Die Zeit bis zur Verschlechterung von **Obstipation** betrug unter Alectinib 1,4 Monate (95 % KI [1,4; 4,2]) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 1,2 Monate (95 % KI [0,5; 2,9]).

Die Symptome **wunder Mund und Dysphagie** traten unter Alectinib nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zu Verschlechterung wurde jeweils nicht erreicht. Unter der platinbasierten Kombinationstherapie war der Anteil der von diesen Symptomen betroffenen Patienten deutlich höher. Die Zeit bis zur Verschlechterung betrug für wunden Mund 4,4 Monate (95 % KI [2,9; 6,5]) und für Dysphagie 8,7 Monate (95 % KI [5,7; n.a.]).

Die **periphere Neuropathie** verschlechterte sich unter Alectinib erst nach 12,9 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 4,9 Monaten (95 % KI [3,5; 22,3]). **Alopezie** trat unter Alectinib nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zu Verschlechterung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur Verschlechterung unter der platinbasierten Kombinationstherapie betrug für Alopezie 3,5 Monate (95 % KI [2,1; 4,7]).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zeigt sich, dass deren Verschlechterung unter Alectinib deutlich länger verzögert werden kann, als unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Auch die gastrointestinalen Symptome **Diarrhoe** sowie **Übelkeit und Erbrechen** wurden unter Alectinib länger verzögert. Für die Diarrhoe waren dies 22,8 Monate (95 % KI [15,4; n.a.]), in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 8,3 Monate (95 % KI [5,7; n. b.]) und in Behandlung mit Ceritinib 0,9 Monate (95 % KI [0,9; 1,4]). Übelkeit und Erbrechen verschlechterten sich unter Alectinib nach 21,9 Monaten (95 % KI [14,0; n.a.]) unter Docetaxel / Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [2,4; n. b.]) und unter Ceritinib nach 0,9 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]). Die Zeit bis zur Verschlechterung von **Obstipation** betrug unter Alectinib 12,9 Monate (95 % KI [3,0; 22,0]) und unter Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n. b.]). Unter Ceritinib wurde der Median nicht erreicht (95 % KI [5,8; n. b.]). Für das Symptom **Appetitverlust** wurde der Median unter Alectinib nicht erreicht, bei Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed betrug er 3,7 Monate (95 % KI [1,6; n. b.]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,1; 2,8]).

Bis zur Verschlechterung des Symptoms **wunder Mund** dauerte es unter Alectinib im Median 22,0 Monate (95 % KI [11,1; n.a.]) und unter Docetaxel / Pemetrexed 5,6 Monate [2,8; n.a.]. Bei Patienten unter Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Die **Dysphagie** verschlechterte sich in Behandlung mit Alectinib nach 23,5 Monaten [95 % KI [12,8; n.a.]] und in Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed nach 6,8 Monaten (95 % KI [3,3; n.a.]). Bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde der Median nicht erreicht.

Für **periphere Neuropathie** und **Alopezie** wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter Ceritinib erreicht. Unter Docetaxel / Pemetrexed verschlechterte sich die periphere Neuropathie nach 2,9 Monaten (95 % KI [1,7; 9,0]), die Alopezie nach 1,0 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zeigt sich, dass deren Verschlechterung unter Alectinib deutlich länger verzögert werden kann, als unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.

*Symptomatik*

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

Aus dieser Vielzahl von Symptomen wurde für die Nutzenbewertung stellvertretend für die Symptomatik das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter ausgewählt. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant. Die durch Alectinib gewonnene Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter entspricht gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich geringen Zusatznutzen**. Da für Ceritinib keine Vergleichsdaten vorliegen, wird gegenüber dieser ZVT von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ausgegangen.

Aus dieser Vielzahl von Symptomen wurde für die Nutzenbewertung stellvertretend für die Symptomatik das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter ausgewählt. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant. Die durch Alectinib gewonnene Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter entspricht gegenüber Docetaxel/Pemetrexed einem **nicht quantifizierbaren, mindestens jedoch beträchtlichen Zusatznutzen** und gegenüber Ceritinib einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i></p> <p>Ein weiteres Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC ist der möglichst lange Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Der <b>allgemeine Gesundheitszustand</b> verschlechterte sich unter Alectinib nach 10,2 Monaten (95 % KI [5,1; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie nach 0,7 Monaten (95 % KI [0,4; 1,4]).</p> <p>Bis zur Verschlechterung der <b>körperlichen Funktion</b> dauerte es unter Alectinib 9,5 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]), unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie 3,7 Monate (95 % KI [1,4; n.a.]).</p> <p>Die <b>kognitive Funktion</b> konnte unter Alectinib 6,8 Monate (95 % KI [1,4; 14,0]) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 2,0 Monate (95 % KI [0,8; 4,2]) aufrechterhalten werden.</p> <p>Unter Alectinib dauerte es im Median 6,8 Monate (95 % KI [1,8; n.a.]), bis sich die <b>soziale Funktion</b> verschlechterte, unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie 1,0 Monate (95 % KI [0,5; 3,1]).</p> <p>Für die <b>Rollenfunktion</b> und die <b>emotionale Funktion</b> war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib wird stellvertretend der allgemeine Gesundheitszustand herangezogen. Hier zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie. Daher wird</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des <b>allgemeinen Gesundheitszustands</b> 21,4 Monate (95 % KI [5,5; n.a.]), für Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed 6,2 Monate (95 % KI [1,1; 11,1]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 3,0 Monate (95 % KI [1,5; 11,0]).</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung der <b>körperlichen Funktion</b> betrug in Behandlung mit Alectinib 16,8 Monate (95 % KI [4,2; n.a.]), in Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed 2,9 Monate (95 % KI [1,5; 7,0]) und in Behandlung mit Ceritinib 9,9 Monate (95 % KI [4,2; n.b.]).</p> <p>Die <b>kognitive Funktion</b> verschlechterte sich bei Patienten in Behandlung mit Alectinib im Median nach 8,5 Monaten (95 % KI [4,2; 15,2]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 4,4 Monaten (95 % KI [2,8; 9,5]). Für die Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der <b>kognitiven Funktion</b> nicht erreicht.</p> <p>Für die <b>soziale Funktion</b> war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, für Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed betrug sie 1,4 Monate (95 % KI [0,9; 5,5]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,4; 8,3]).</p> <p>Die <b>Rollenfunktion</b> verschlechterte sich unter Alectinib nach 15,2 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 1,7 Monaten (95 % KI [0,9; 3,3]) und unter Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [1,8; 8,5]).</p> <p>Die <b>emotionale Funktion</b> konnte mit Alectinib 19,3 Monate (95 % KI [11,1; n.a.]) aufrechterhalten werden und mit Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n.b.]). Für Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib wird stellvertretend der allgemeine Gesundheitszustand herangezogen. Hier zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Docetaxel/Pemetrexed sowie gegen-</p>

ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich mit der ZVT gleichwertiger Zusatznutzen** gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie angenommen. Da für Ceritinib keine Vergleichsdaten vorlagen, wird von einem **nicht quantifizierbareren** Zusatznutzen ausgegangen.

über Ceritinib. Für Alectinib wird jeweils ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich mit der ZVT gleichwertiger Zusatznutzen** angenommen.



## Verträglichkeit

Alectinib ist ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor mit einem deutlich besseren Sicherheitsprofil, als die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, und Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, sind vergleichbar.

Patientenrelevante Vorteile von Alectinib lassen sich aus der generellen Verträglichkeit des Arzneimittels ableiten. Diese zeigt sich besonders in der für eine onkologische Therapie hohen Dosisintensität von 94,1 %. Zudem handelt es sich bei der Mehrzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse um leichte (Grad 1: 12,0 %) bis moderate (Grad 2: 47,1 %) UE.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (6,2 %) ist geringer als bei den Vergleichstherapien (Pt: 14,2 %, D/P: 9,7 %, Ceritinib: 15,7 %). Ereignisse vom Schweregrad 3 (32,9 %) und 4 (4,4 %) sowie SUE (20,4 %) sind ebenfalls seltener als bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien (Grad 3 UE: D/P: 38,9 %, Ceritinib: 61,7 %; Grad 4 UE: D/P: 24,8 %; Ceritinib: 15,7 %; SUE: Pt: 27,8%, D/P: 31,9 %, Ceritinib: 42,6 %;). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren gut behandelbar und reversibel. UE Grad 5 traten unter Alectinib bei 3,1 % der Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse, die häufig bei anderen ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren beobachtet werden, sind unter Alectinib seltener. Interstitielle Lungenerkrankungen, schwere Sehstörungen und Verlängerung des QT-Intervalls traten nicht oder nur vereinzelt auf. Gastrointestinale Erkrankungen wurden fast ausschließlich in leichtem bis moderatem Schweregrad beobachtet. Dies ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Therapie mit Ceritinib, unter der die gastrointestinale Toxizität stark ausgeprägt ist (hohe Inzidenz und hoher Anteil an Grad 3 / 4 UE) und die QT-Intervallverlängerung ein besonderes Sicherheitsrisiko darstellt.

Medizinisch relevante Komplikationen einer Chemotherapie, wie Knochenmarksdepression und damit verbundenen febrilen Neutropenien und Infektionen, werden bei Alectinib wesentlich seltener dokumentiert. Zusätzlich treten Gewichtsverlust, Alopezie, Übelkeit (Pt: 58,6 %) und Erbrechen (Pt: 35,5 %), die das Wohlbefinden der Patienten während einer Chemotherapie deutlich einschränken, bei Alectinib in erheblich geringerem Ausmaß auf.

Durch die Therapie mit Alectinib kommt zu einer bedeutsamen Vermeidung derjenigen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die für eine Therapie mit Ceritinib oder eine Chemotherapie charakteristisch sind. Diese Vorteile sind medizinisch relevant und stellen für Patienten eine erhebliche Verbesserung dar. Für die Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, liegt gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen** vor. Da zu Ceritinib in dieser Teilpopulation keine Daten vorliegen, wird von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ausgegangen. In der Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehand-

lung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, liegt jeweils ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

### **Subgruppenanalysen**

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Im vorliegenden Dossier wurden daher für die Analysen, die ausschließlich Studienarme deskriptiv gegenüberstellen bzw. ausschließlich auf den einarmigen Phase II Studien basieren, keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den adjustierten Vergleich mittels Propensity-Score-Analysen wurde ebenfalls auf Subgruppenanalysen verzichtet. Eine modellbasierte Auswertung der Subgruppen hätte eine Änderung des Propensity-Score-Modells zur Folge, das jedoch bereits auf größtmöglicher Vollständigkeit basiert und die bestverfügbare Evidenz darstellt. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Studienergebnisse deskriptiv für die Subgruppen dargestellt. Hierfür werden die in den Studien präspezifizierten Subgruppen sowie die nach SGB V relevanten Subgruppen berücksichtigt.

### **Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext**

Diese Ergebnisse sind sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Rasse, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status, Histologie und Metastasierungsmuster und behandlungsbezogener Aspekte wie Vortherapien und Chemotherapiekombinationen auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ALK-positivem NSCLC im palliativen Therapiesetting übertragbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wurden mit Gesamtüberleben, Tumoransprechen, ZNS-Ansprechen und Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können. Diese sind über die Beschreibung eines über die Studiendaten hinausgehenden Kontextes (Propensity-Score-Verfahren bzw. deskriptive (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) auch als Effekte interpretierbar. Unterstützend wird für die Ableitung des Zusatznutzens das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter und der allgemeine Gesundheitszustand berücksichtigt.

Der Zusatznutzen von Alectinib basiert in beiden dargestellten Teilpopulationen auf der deutlichen Verlängerung des Überlebens, der stärker reduzierten Tumorlast, der Verzögerung der Symptomverschlechterung, dem längeren Erhalt der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen.

Für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, leitet sich der Zusatznutzen von Alectinib folgendermaßen ab:

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

Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie	Ausmaß des ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß des ZN
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	Erhebliche Verbesserung (HR: 0,42; 95 % KI [0,24; 0,71]) (adjustierter Vergleich)	Erheblich	Alectinib: Median noch nicht erreicht 95 % KI [20,0; n.a.] *	Nicht quantifizierbar*
<b>Morbidität</b>				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*
ZNS-Ansprechen (CORR, CDOR)	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	Nicht quantifizierbar*	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	Nicht quantifizierbar*
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehrere Monate später	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gering	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*
<b>Lebensqualität</b>				
Allg. Gesundheitszustand/ QoL	Verschlechterung mehr als 9 Monate später	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 10 Monaten	Nicht quantifizierbar*
<b>Verträglichkeit</b>				
	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE Häufige Komplikationen der Chemo- therapie (febrile Neutropenie, Infektio- nen, Gewichtsverlust) kein Sicherheits- risiko bei Alectinib	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE	Nicht quantifizierbar*

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie	Ausmaß des ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß des ZN
*da keine Vergleichsdaten vorhanden				

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie** basiert auf der erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, unterstützt durch das gute systemische Tumoransprechen, das gute ZNS-Ansprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Da zur Bewertung des **Zusatznutzens von Alectinib gegenüber Ceritinib** keine Vergleichsdaten vorliegen, ist das Ausmaß **nicht quantifizierbar**. Die Datenbasis sind einarmige Studien. Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, leitet sich der Zusatznutzen von Alectinib folgendermaßen ab:

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

Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>	<b>Alectinib vs. Ceritinib</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	Erhebliche Verbesserung (HR: 0,35; 95 % KI [0,24; 0,51])* (adjustierter Vergleich)	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	Mehr als 6 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich
<b>Morbidität</b>				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	7-fach höher, 6 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	10 % höher, 8 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gering
ZNS-Ansprechen (CORR, CDOR)	20-fach höher, fast 1 Jahr länger	Erheblich	6-fach höher 3 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehr als 1 Jahr später	Nicht quantifizierbar, mindestens jedoch beträchtlich	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 19 Monaten Ceritinib: Median nicht erreicht	Nicht quantifizierbar,
<b>Lebensqualität</b>				
Allg. Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Mehr als 3-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	7-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT
<b>Verträglichkeit</b>				

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	Ausmaß des ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß des ZN
	<p>Alectinib:                      Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel                      Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Häufige Komplikationen der Chemotherapie (febrile Neutropenie, Infektionen, Gewichtsverlust) kein Sicherheitsrisiko bei Alectinib</p>	<p>Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich</p>	<p>Alectinib:                      Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel                      Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Med. bedeutsame und patientenrelevante UE (z.B. gastrointestinale Ereignisse, QT-Intervallverlängerung) seltener als bei Ceritinib, fast nur niedriger Schweregrad</p>	<p>Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich</p>
<p>*Unsicherheit und Verzerrungspotential aufgrund geringer Patientenzahl</p>				

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed** basiert auf der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und dem außergewöhnlich guten ZNS-Ansprechen (dramatischer Effekt), unterstützt durch das gute systemische Tumoransprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Ceritinib** basiert auf der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, dem guten systemischen Tumoransprechen und guten ZNS-Ansprechen sowie der deutlich besseren Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers lautet:

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

#### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung von Alectinib erfolgt die Bewertung bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

#### **Intervention**

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



## Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet von Alectinib wurde vom G-BA am 10.02.2016 im Rahmen eines Beratungsgespräches bestimmt. Hierbei wurden in Abhängigkeit von der Vorbehandlung mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien unterschieden:

„1) Patienten die noch keine Chemotherapie erhalten haben:

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
  - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

2) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
  - Docetaxel oder Pemetrexed
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:
  - Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [1]

In seiner Niederschrift zur Beratung vom 10.02.2016 äußerte sich der G-BA auch zu Ceritinib, das im geplanten Anwendungsgebiet von Alectinib zugelassen ist. Er stellte fest, dass Ceritinib noch eine „recht neue Behandlungsoption“ sei, deren therapeutischer Stellenwert „noch nicht abschließend beurteilbar ist“. [1] Seit dieser Beratung wurden mehrere Leitlinien überarbeitet. So zeigt eine aktuelle Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach den

Kriterien des 5. Kapitel §6 (3) der Verfahrensordnung (VerfO), dass die Leitlinien nach einer Crizotinib-Behandlung zunehmend Ceritinib empfehlen. [2-5] Des Weiteren bestätigte der G-BA im März 2017 einen Zusatznutzen für Ceritinib für die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. [6]

Diese Entwicklung in den Therapieempfehlungen für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC wird im vorliegenden Dossier berücksichtigt und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils folgendermaßen um Ceritinib ergänzt:

1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

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

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

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)

oder

- Ceritinib

2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:

- Docetaxel

oder

- Pemetrexed

oder

- Ceritinib

3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:

- Best-Supportive-Care

„Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ [1]

### **Endpunkte**

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

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

### **Studientypen**

Sowohl für Alectinib als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert gilt, werden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Alectinib herangezogen werden, orientieren sich an den zuvor genannten Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientyp (siehe Tabelle 4-5 bis Tabelle 4-7).

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder</li> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>oder</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforde-	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT

	rungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Statements geforderte Informationen enthalten <sup>c)</sup> Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b: gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie <sup>b</sup>	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>oder</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Alle nicht randomisierten Studientypen mit mind. einem Kontrollarm (nicht vergleichende Studien und Kasuistiken werden ausgeschlossen)
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen ver-	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung aus-

	fügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	reichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des TREND bzw. des STROBE Statements geforderte Informationen enthalten <sup>c)</sup> Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b: gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		



Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	Alectinib lt. Zulassung (Monotherapie 600 mg zweimal täglich oral)
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	Alle nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe (alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe). Review, Übersichtsartikel, Kommentare, Survey, Note, Editorial, Letter, Case Reports werden ausgeschlossen.
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)
E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT, TREND oder STROBE Statements geforderte Informationen enthalten <sup>b</sup> ) Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

Bei der Recherche für Alectinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von zwei interventionellen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studien vorliegt (NP28761 und NP28673). Darüber hinaus wurde die randomisierte kontrollierte Studie ALUR identifiziert. Da zu der letztgenannten Studie bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers keine Informationen vorlagen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten), konnte die Studie nicht in das vorliegende Dossier eingeschlossen werden. Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.

Zur Identifikation von Untersuchungen, die sich potenziell für einen indirekten Vergleich eignen, wurde eine weitere bibliografische Recherche und eine Suche in Studienregistern nach relevanten Untersuchungen zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die Selektion der für die Bewertung relevanten Evidenz zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte wieder durch zwei Reviewer unabhängig voneinander entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8). Da in den Studien zu Alectinib keine Daten zu BSC enthalten sind und somit keine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet werden kann, wurde BSC bei der Recherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

E1/A1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. <sup>a</sup>
E2/A2	Intervention	<p>1) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib noch keine Chemotherapie erhalten haben:</p> <p>Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder</li> <li>• Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung (für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2)</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>2) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel</li> <li>oder</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>oder</li> <li>• Ceritinib</li> </ul> <p>3) Patienten, die zusätzlich zu Crizotinib bereits mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden und für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best-Supportive-Care (BSC)</li> </ul> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
E3/A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
E4/A4	Zielgrößen/Endpunkte	<p>Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b></li> <li>• <b>Morbidität</b></li> <li>• <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></li> <li>• <b>Verträglichkeit</b></li> </ul>
E5/A5	Studientyp (Design)	<p>Alle Studientypen bis zur besten gefundenen Evidenzstufe (alle niedrigeren Evidenzstufen als die beste verfügbare Evidenzstufe).</p> <p>Review, Übersichtsartikel, Kommentare, Survey, Note, Editorial, Letter, Case Reports werden ausgeschlossen.</p>
E6/A6	Studiendauer	Keine Einschränkung (Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab)

E7/A7	Sprache	Keine Einschränkung
E8/A8	Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen	Ja (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT, TREND oder STROBE Statements geforderte Informationen enthalten <sup>c</sup> ) Dies trifft auch auf Vollpublikationen zu, bei welchen keine detaillierten Ergebnisse für die im Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation beschrieben werden.
<p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium.</p> <p>a: Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientengruppe als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>b: Gemäß Definition der ZVT durch Roche.</p> <p>c: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p>		

### 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.*

#### Bibliografische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken der Cochrane Library gesucht: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Cochrane Methodology Register* (CMR), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE), *Health Technology Assessment* (HTA) Database und *NHS Economic Evaluation Database* (EED).

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

Die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE® Alert wurden über die Suchoberfläche von ProQuest® Dialog® abgefragt (<http://search.proquest.com/professional/advanced>), die Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CDSR, CMR, DARE, HTA Database, EED über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages (The Cochrane Library: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>). EMBASE® und EMBASE® Alert wurden im Dezember 2016 von der Suchoberfläche ProQuest® Dialog® zusammengefasst. Das Update der Suche erfolgte daher nur noch in der Datenbank EMBASE®.

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A (Abschnitte 4-A1, 4-A3 und 4-A4) detailliert aufgelistet. Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden am 11.02.2016 in MEDLINE®, EMBASE®/EMBASE® Alert und CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA Database und NHS EED durchgeführt.

Es wurden keine Einschränkungen nach Sprache oder Jahrgang vorgenommen.

Ein Update der Suchen wurde in MEDLINE® am 13.02.2017, in EMBASE® am 14.02.2017 (Suche nach RCT) bzw. am 15.02.2017 (Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und Suche nach weiteren Untersuchungen) und in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA Database und NHS EED am 09.02.2017 durchgeführt.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der definierten Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitte 4-C1, 4-C3 und 4-C4).

#### Bibliografische Literaturrecherche zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Analog zum oben beschriebenen Vorgehen wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (Platinbasierte Kombinationschemotherapien, Vinorelbin, Gemcitabin, Ceritinib, Docetaxel und Pemetrexed) für den deskriptiven Vergleich in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®/EMBASE®Alert und CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert. Die Suchen wurden am 20.05.2016 für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien in MEDLINE®, am 23.05.2016 in EMBASE®/EMBASE®Alert und am 24.05.2016 in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA Database, NHS EED durchgeführt.

Es wurden keine Einschränkungen nach Sprache oder Jahrgang vorgenommen.

Ein Update der Suchen wurde für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien in MEDLINE® am 13.02.2017, in EMBASE® am 15.02.2017 und in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA Database und NHS EED am 09.02.2017 durchgeführt.

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen für systematische Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der definierten Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selekti-

onsschritt die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitte 4-C4).

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

#### Recherche in Studienregistern zu dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

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



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

Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 08.02.2017. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister befinden sich in Anhang 4-B (Abschnitte 4-B1, 4-B3, 4-B4).

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitte 4-D1, 4-D3 und 4-D4).

#### Recherche in Studienregistern zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Analog dem oben beschriebenen Vorgang wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie Klinische Prüfungen PharmNet.Bund auch nach Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien gesucht. Die detaillierten Suchstrategien zu den verschiedenen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Anhang 4-B4 dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 08.02.2017 in den vier oben beschriebenen Studienregistern.

Zusätzlich wurde am 23.02.2017 in den jeweiligen Studienregistern der pharmazeutischen Unternehmer nach relevanten Studien zu Pemetrexed/Gemcitabin, Ceritinib und Docetaxel gesucht.

Soweit sich in diesen Suchen die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitte 4-D4).

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog zum Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6, Tabelle 4-7 bzw. Tabelle 4-8 für die zweckmäßigen Vergleichstherapien). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert.

Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

Im Verlauf der Sichtung stellte sich heraus, dass für die gemäß Zulassung von Alectinib zu untersuchende Zielgruppe der Crizotinib-vorbehandelten Patienten mit ALK-positivem NSCLC kaum wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von platinbasierten Kombinationschemotherapien, Vinorelbin oder Gemcitabin als Monotherapie oder Ceritinib vorlag. Daher wurde auch eine Studie eingeschlossen, die platinbasierte Kombinationschemotherapien bei Crizotinib-naiven Patienten mit ALK-positivem NSCLC untersuchte.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien zu Alectinib erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte, der an die Zulassungsbehörden übermittelten Unterlagen und anhand von Vollpublikationen.

Für die Bewertung der Vergleichstherapien werden die Angaben aus Nutzenbewertungsdossiers, den jeweiligen IQWiG-Nutzenbewertungen und G-BA Beschlüssen übernommen. Allerdings werden für den Vergleich im vorliegenden Dossier ausschließlich einzelne Studienarme gegenübergestellt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wird gemäß den oben beschriebenen Kriterien bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Beide Schritte werden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern gelöst. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

**A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

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

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.2 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. [7] Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**4.2.5 Informationssynthese und -analyse****4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die

---

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die Bewertung von Alectinib wurden die einarmigen Studien NP28761 und NP28673 eingeschlossen.

Für den adjustierten Vergleich von Ergebnissen zum Gesamtüberleben standen Daten aus einer amerikanischen Datenbank (Flatiron Health Datenbank) zur Verfügung. Für den Vergleich der Ergebnisse zu weiteren Endpunkten wurden die Studien PROFILE 1014 (platinbasierte Kombinationschemotherapie) und ASCEND-5 (Docetaxel bzw. Pemetrexed; Ceritinib) herangezogen.

Die Informationen zu Studiendesign und Ergebnissen der Studien NP28673 und NP28761 zu Alectinib wurden auf Basis der Angaben in den Studienberichten zur Primäranalyse inklusive Addenda und zusätzlicher Analysen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert.

Bei beiden Studien handelt es sich um interventionelle, nicht randomisierte einarmige Studien. Die Standards zur Beschreibung von Studien (CONSORT, STROBE, TREND) wurden nicht für die Beschreibung derartiger Studien entwickelt. Daher erfolgt die Beschreibung der beiden für das Dossier relevanten Studien orientierend an den drei obigen Standards. Der Anhang 4-E, der für die Beschreibung von RCT vorgesehen ist, wird korrekterweise nicht ausgefüllt.

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Alectinib werden im Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Dieser Abschnitt enthält auch Informationen zur Flatiron Health Datenbank, aus der Daten für den adjustierten Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie und Docetaxel bzw. Pemetrexed verwendet werden.

Die für den Vergleich von Alectinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien hinzugezogenen RCT PROFILE 1014 (platinbasierte Kombinationschemotherapie) und ASCEND-5

---

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

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

(Docetaxel bzw. Pemetrexed, Ceritinib) werden in den vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat im Anhang 4-E dargestellt und auch im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben. Informationen dazu wurden ausschliesslich aus den Modulen 4 der Nutzenbewertungsdossiers zu den Wirkstoffen Crizotinib (PROFILE 1014) und Ceritinib (ASCEND-5) sowie den jeweiligen IQWiG-Nutzenbewertungen und G-BA Beschlüssen extrahiert. [8-15]

#### 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

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-5 bis Tabelle 4-7) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC), die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.

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

##### 1. Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)
- Region
- BMI bei Studienbeginn

- ECOG-PS bei Studienbeginn
- Raucherstatus bei Screening

## 2. Krankheitscharakteristika

- Stadium der Erkrankung (jeweils bei erster Diagnose und aktuell)
- Histologie
- EGFR-Mutationsstatus
- Anzahl der Vortherapien für das metastasierte NSCLC
- Vorangegangene ZNS-Strahlentherapie
- Zahl der Läsionen bei Studienbeginn und betroffene Organe (IRC und Prüfarzt basierte Auswertung)

Die Patienten aus den RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 und die Patienten der Flatiron Health Datenbank werden ebenfalls mittels der jeweils verfügbaren Informationen in den dafür vorgesehenen Tabellen charakterisiert. [8, 9, 16]

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß der aktuellen Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden in diesem Abschnitt bezüglich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz sowie – falls erforderlich – ihrer Validität beschrieben und bewertet:

### **Mortalität**

- Gesamtüberleben

### **Morbidität**

- Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate)
- ZNS-Ansprechen (Objektive ZNS-Ansprechrate, Dauer des ZNS-Ansprechens, ZNS-Progressionsrate)

- Progressionsfreies Überleben
- Symptomatik

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### **Verträglichkeit**

### **Mortalität**

Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod durch jegliche Ursache.

Bewertung: Der Endpunkt Gesamtüberleben erfasst die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Tod und misst damit, wie lange Patienten ab dem Beginn der Behandlung noch überleben. Gemäß IQWiG gilt als patientenrelevant, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob er überlebt. [7] Entsprechend ist der Endpunkt Gesamtüberleben unmittelbar patientenrelevant.

### **Morbidität**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib in der Kategorie Morbidität werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Endpunkte Tumorausprechen, progressionsfreies Überleben und Endpunkte zur Symptomatik herangezogen. Für Patienten mit Hirnmetastasen werden zusätzlich die Ergebnisse der Endpunkte zum ZNS-Ansprechen berücksichtigt.

### **Tumorausprechen**

Das Tumorausprechen ist die Voraussetzung für eine Reduktion und Kontrolle des Tumorzustands. Es ist im Kontext von progressionsfreiem Überleben und dem Einfluss auf die Symptomatik zu bewerten. [17] Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zum Progress und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Somit ist das Tumorausprechen patientenrelevant. Im vorliegenden Dossier wird das Tumorausprechen anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR) und Krankheitskontrollrate (DCR) gemessen.

Objektive Ansprechrate (ORR, Objective Response Rate)

Operationalisierung: Die ORR ist als Anteil der Patienten definiert, für die auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ein partielles (PR, Partial Response) oder vollständiges Ansprechen (CR, Complete Response) bestätigt wurde. Als bestätigt gilt dabei jedes mittels bildgebender Verfahren festgestellte Ansprechen, das mindestens 28 Tage über die Feststellung des initialen Ansprechens hinaus bestand. Für die Berechnung der ORR wurde jeweils das beste Gesamtansprechen über alle Tumoruntersuchungen hinweg zugrunde gelegt.



**Bewertung:** Die objektive Ansprechrates misst den Anteil der Patienten, bei denen sich der Tumor infolge der systemischen Therapie zurückbildet. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast. [18] Dadurch kann eine Tumorprogression verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. [19] Gleichzeitig ist die ORR ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann. [20] Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

Dauer des Ansprechens (DOR, Duration of Response)

**Operationalisierung:** Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeit von der ersten Feststellung eines partiellen oder vollständigen Ansprechens (Partial Response, PR bzw. Complete Response, CR) bis zu einer Krankheitsprogression – festgestellt mittels bildgebender Verfahren – oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. In die Analyse der DOR wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine PR oder CR festgestellt worden war. Die Daten für Patienten ohne Progression oder Tod nach PR oder CR wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung zensiert.

**Bewertung:** Je länger der positive Effekt der Therapie auf den Tumor und damit das Tumoransprechen anhält, umso länger lässt sich auch die Beeinträchtigung durch tumorbedingte Symptome reduzieren bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik verzögern. [20] Dies bedeutet für Patienten einen Erhalt des Gesundheitszustands und der Lebensqualität.

Krankheitskontrollrate (DCR, Disease Control Rate)

**Operationalisierung:** Die DCR umfasst den Anteil der Patienten, der nach Gabe der ersten Studienmedikation als bestes Gesamtansprechen entweder ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) erreichte, die über mindestens 12 Wochen (Studie NP28761) bzw. 16 Wochen (Studie NP28673) anhielt. Über beide Studien hinweg lassen sich mit den Ergebnissen zur DCR daher Aussagen zur Krankheitskontrolle von mindestens 12 Wochen treffen.

**Bewertung:** Anders als bei der ORR werden bei der DCR nicht nur Patienten mit partiellem oder vollständigem Ansprechen, sondern auch Patienten mit stabiler Erkrankung berücksichtigt. Somit ist die DCR ein noch stärkerer Prädiktor für ein verlängertes Überleben als die ORR. [21] Mit Hilfe der DCR lässt sich im vorliegenden Dossier quantifizieren, bei wie vielen Patienten die Erkrankung über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen stabil blieb und dadurch ein Fortschreiten der Erkrankung sowie eine Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verzögert werden konnte. Dies ist unmittelbar patientenrelevant.

## ZNS-Ansprechen

Viele Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen. In der Literatur wird eine Inzidenz für Hirnmetastasen von 25 – 40% berichtet. [22-25] Mit Fortschreiten der Tumorerkrankung steigt der Anteil der Patienten auf 45 – 70 % an. [26-29] Hirnmetastasen können eine Vielzahl von Symptomen auslösen, wie beispielsweise Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Ataxie, Krampfanfälle, psychische Auffälligkeiten sowie Seh- und Sprachstörungen. [30-34] Sie stellen daher zusätzlich zu den Symptomen, die durch die Primärerkrankung verursacht werden, eine gravierende Belastung für Patienten dar und reduzieren deren Lebensqualität. [35-38] Nicht alle Hirnmetastasen verursachen Symptome. Symptomatische und asymptomatische Hirnmetastasen können jedoch vergleichbar hinsichtlich Größe, Lokalisation, Vorhandensein eines Begleitödems, Hämorrhagien, Nekrosen oder Schwere der Metastasierung sein. [39]

Da Hirnmetastasen nicht bei allen Patienten symptomatisch sind und manche Symptome wie z.B. Kopfschmerzen und kognitive Defizite so unspezifisch sein können, dass sie keine klaren Rückschlüsse auf die Ursache zulassen, lässt sich der Effekt einer Therapie auf Hirnmetastasen anhand von Symptomen nicht valide messen. Entsprechend kommt dem Tumoransprechen im ZNS eine große Bedeutung zu. Im vorliegenden Dossier wird das ZNS-Ansprechen anhand der Endpunkte objektive ZNS-Ansprechrates (CORR), Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR) und ZNS-Progressionsrate (CPR) gemessen.

Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR, CNS Objective Response Rate)

Operationalisierung: Die CORR ist definiert als der Anteil der Patienten, der ein partielles (Partial Response, PR) oder vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) der ZNS-Läsionen gemäß RECIST (Version 1.1) zeigte, die zu Studienbeginn gemessen worden waren. Die Auswertung erfolgte für diejenigen Patienten, deren Ansprechen auf die Therapie bewertbar war (Response Evaluable Population) und die zu Studienbeginn messbare ZNS-Läsionen aufwiesen. Zusätzlich erfolgten eine Auswertung anhand der RANO-Kriterien sowie eine explorative Analyse nach RECIST (Version 1.1), die auch Patienten mit nicht-messbaren ZNS-Läsionen zu Baseline einschließt. Als Ansprechen bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn wurde ein vollständiges Ansprechen (CR) gewertet.

Bewertung: Die CORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich die Hirnmetastasen infolge der systemischen Therapie zurückbilden. Sie ist ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der intrakraniellen Tumorlast. [18] Das ZNS-Ansprechen ist die Voraussetzung für die Reduktion der Hirnmetastasen und die Kontrolle ihres Wachstums. Dadurch kann eine Progression verzögert und die Prognose der Patienten verbessert werden. [19] Bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen ist die CORR zudem ein Indikator dafür, dass die Verschlechterung der Symptomatik verzögert werden kann. [20] Bei asymptomatischen Patienten kann durch das Ansprechen die Entwicklung von Symptomen verzögert werden. Daher ist die objektive ZNS-Ansprechrates sowohl für Patienten mit asymptomatischen als auch für Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen patientenrelevant.

### Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, CNS Duration of Response)

**Operationalisierung:** Die CDOR ist definiert als die Zeit von der ersten Beobachtung eines ZNS-Ansprechens (Partial Response, PR oder Complete Response, CR) bis zur ersten Beobachtung einer ZNS-Progression oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch das IRC nach den RECIST- (Version 1.1) und den RANO-Kriterien für die Patienten, deren Ansprechen auf die Therapie bewertbar war („Response Evaluable Population“) und die eine PR oder CR auf zu Baseline messbaren ZNS-Läsionen zeigten.

**Bewertung:** Je länger der positive Effekt der Therapie auf die Hirnmetastasen anhält, umso länger wird eine intrakranielle Progression und das Auftreten von ZNS-Symptomen bzw. deren Verschlechterung verzögert. [19, 20] Dies bedeutet für Patienten einen längeren Erhalt der aktuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mit der Verzögerung der Progression lässt sich auch der in der Regel damit verbundene Therapiewechsel verzögern, bei dem für Patienten mit multiplen Metastasen häufig eine Ganzhirnbestrahlung zum Einsatz kommt. Da diese langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist, sollte ihre Anwendung so lange wie möglich hinausgezögert werden. [32] Dies ist umso wichtiger, da sich die Überlebenszeit von Patienten durch den Einsatz von ALK-Inhibitoren inzwischen so stark verlängert hat, dass Patienten über einen langen Zeitraum mit den Einschränkungen ihrer Lebensqualität infolge der Ganzhirnbestrahlung leben müssen. [40]

### ZNS-Progressionsrate (CPR, CNS Progression Rate)

**Operationalisierung:** Die ZNS-Progression ist definiert als Auftreten neuer ZNS-Läsionen oder einer Progression der zu Studienbeginn bereits bestehenden ZNS-Läsionen. Bei Patienten ohne ZNS-Läsionen zu Studienbeginn handelt es sich um das Auftreten neuer ZNS-/Hirnläsionen nach Studienbeginn. Bei Patienten mit ZNS-Läsionen zu Studienbeginn ist die Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der zu Studienbeginn messbaren ZNS-/Hirnläsionen um  $\geq 20\%$  im Vergleich zum Tiefstwert (Nadir) und/oder Fortschreiten der zu Studienbeginn nicht-messbaren ZNS-Läsionen und/oder neue ZNS/Hirnläsionen nach Studienbeginn gemeint.

**Bewertung:** Die ZNS-Progressionsrate gibt an, bei wie vielen Patienten es im Verlauf der Behandlung zum erstmaligen Auftreten von Hirnmetastasen bzw. zu einem weiteren Wachstum bereits vorhandener Hirnmetastasen kommt. Eine ZNS-Progression ist so lange wie möglich zu verzögern, da sie in der Regel eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes zur Folge hat. Sie kann sich in verschiedenen Symptomen wie z.B. Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Krampfanfälle oder Seh- und Sprachstörungen bzw. deren Verschlechterung manifestieren und sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Zudem steigt mit einer ZNS-Progression die Wahrscheinlichkeit eines Therapiewechsels zur Ganzhirnbestrahlung. Diese ist bei Vorliegen von multiplen Hirnmetastasen oder einem schlechten Performance Status indiziert. [31] Die damit verbundenen langfristigen, irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität sollten so lange wie möglich hinausgezögert werden. [32] Dies ist umso wichtiger, da sich die Überlebenszeit von Patienten durch den Einsatz von ALK-Inhibitoren inzwischen so stark verlängert hat, dass Patienten über einen langen Zeitraum mit

den Einschränkungen ihrer Lebensqualität infolge der Ganzhirnbestrahlung leben müssen. [40]

### **Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival)**

Operationalisierung: PFS ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod. Eine Krankheitsprogression wird nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.

Bewertung: Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. [19] Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [41] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. [42] Eine Patientenpräferenzstudie (Discrete Choice Experiment) mit 211 deutschen NSCLC-Patienten zeigt zudem, dass PFS zu den entscheidenden Kriterien für eine Therapieentscheidung gehört. [43] Damit wird die Patientenrelevanz von PFS auch aus Patientenperspektive bestätigt.

### **Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)**

Operationalisierung: Im vorliegenden Dossier wird die Symptomatik der Erkrankung anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Version 3) und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Hierbei handelt es sich um validierte Patientenfragebögen zur Selbsteinschätzung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik. Der EORTC QLQ-C30 misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie des globalen Gesundheitsstatus. Darüber hinaus erfasst er die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Dyspnoe, Schmerzen, Fatigue und Schlafstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe und die von Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung durch die Behandlung. [44] Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für die Indikation Lungenkarzinom entwickelt. Er misst die für Lungenkrebs typischen Symptome Dyspnoe bei verschiedenen Aktivitäten (Ruhebedigungen, Gehen, Treppensteigen), Husten, Bluthusten, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm / Schulter sowie die Symptome wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie und sonstige Schmerzen. Zusätzlich wird der Einsatz von Schmerzmedikation erfasst. Der EORTC QLQ-LC13 gilt als eines der Standardmessinstrumente beim Lungenkarzinom. [45]

Für die Bewertung der Symptomatik werden im vorliegenden Dossier die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 herangezogen. Beide Fragebögen werden gemäß ihrer Validierung ausgewertet. Die Werte für Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Für alle Subskalen und Einzelitems zur Symptomatik entspricht ein höherer Wert einer höheren Belastung. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [46, 47]

**Bewertung:** Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung in der Symptomatik ist gemäß § 2 Abs.3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ein patientenrelevanter Therapieeffekt. [48] Die Besserung der Symptomatik gilt auch gemäß IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [7, 49] Die beiden zur Bewertung der Symptomatik verwendeten Messinstrumente sind hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. [50, 51] Veränderungen in der Symptomatik von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

**Operationalisierung:** Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 gemessen. Dieser Patientenfragebogen zur Selbsteinschätzung wurde von der EORTC entwickelt und validiert und ist ein allgemein anerkanntes Instrument, das in zahlreichen onkologischen Studien zum Einsatz kommt. [44] Er misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie des globalen Gesundheitsstatus. Darüber hinaus erfasst er die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Dyspnoe, Schmerzen, Fatigue und Schlafstörungen sowie die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe und die von Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung durch die Behandlung.

Der EORTC-QLQ-C30 wird gemäß seiner Validierung ausgewertet. Die Ergebnisse für die Subskalen und Einzelitems werden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht dabei einer besseren Lebensqualität. Hierbei gilt eine Veränderung von mindestens 10 Punkten als klinisch relevant. [46, 47] Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion sowie der globale Gesundheitsstatus herangezogen. Der Fragebogen EORTC-QLQ-LC13, der ebenfalls in den Studien zu Alectinib zum Einsatz kam, wird nicht zur Bewertung der Lebensqualität, sondern ausschließlich zur Bewertung der Symptomatik verwendet.

**Bewertung:** Direkt von Patienten berichtete Veränderungen der Lebensqualität gelten gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, IQWiG-Methodenpapier und G-BA Verfahrensordnung als patientenrelevant. [7, 48] Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst werden. [7] Diese Anforderung ist für den QLQ-C30 erfüllt. Das Instrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert worden. [50, 51] Veränderungen in

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens 10 Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten. [46, 47]

## Verträglichkeit

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

Generelle Verträglichkeit: Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

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

Ausgewählte UE: Hierzu zählen UE von speziellem Interesse (selected Adverse Events bzw. Adverse Events of Special Interest, AESI). Bei den AESI handelt es sich um UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen (ALK-Inhibitoren) vor Studienbeginn vom Studiensponsor für Alectinib definiert werden. Um ebenso die in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen zu beachten, die besondere Warnhinweise darstellen bzw. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erfordern, werden die AESI um die in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Alectinib und Ceritinib (ZVT, ALK-Inhibitor) aufgeführten Verträglichkeitsendpunkte erweitert. [52, 53]

Somit umfassen die UE von speziellem Interesse die laut Risk Management Plan [54], Studienprotokollen [55, 56] und Fachinformation [52, 53] bekannten Substanz- und ALK-Inhibitor spezifischen UE.

Zusätzlich werden alle UE, die mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  in der gepoolten Gesamtpopulation der Studien NP28761 und NP28673 aufgetreten sind, dargestellt.

Mit diesem Vorgehen werden alle Verträglichkeitsendpunkte dargestellt, die geeignet sind, das Verträglichkeitsprofil von Alectinib qualitativ zu charakterisieren.

Die ausgewählten UE werden sortiert nach den folgenden medizinischen Kategorien dargestellt. AESI sind jeweils gekennzeichnet (\*).

- Gastrointestinale Erkrankungen\*, Gastrointestinale Erkrankungen Grad  $\geq 3^*$ , Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
- Fatigue, Asthenie, Periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme
- Interstitielle Lungenerkrankung\*, akute interstitielle Pneumonitis, Husten, Dyspnoe, Infektionen der oberen Atemwege
- Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase\*, Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes\*, Muskelerkrankungen\*, Enzymuntersuchungen\*, Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK), Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen
- Hepatozelluläre oder cholestatische Schäden sowie abnormale Leberfunktionstests\*, arzneimittelbedingte Lebererkrankungen\*, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus\*, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes\*, Hautausschlag, Photosensibilität
- Hämatopoetische Zytopenie\*, Lipaseerhöhung\*, Amylaseerhöhung\*, Hyperglykämie\*, Anämie
- Abnormale Nierenfunktion\*, Erkrankungen der Nieren und Harnwege\*, Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung\*, Akutes Nierenversagen\*
- Augenerkrankungen\*, Sehstörungen Grad  $\geq 3^*$
- Verlängerung des QT-Intervalls\*, Bradykardie\*

Bewertung: Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben. [7, 48] Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Um das vollständige Verträglichkeitsprofil von Alectinib abzubilden, werden sie im vorliegenden Dossier dennoch dargestellt. Demgegenüber ist bei UE höherer Schweregrade (z. B.  $\geq$  Grad 3 nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

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

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



Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 werden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

#### 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.*

In den beiden Studien zu Alectinib wurden das Tumoranprechen und das progressionsfreie Überleben sowohl durch ein Independent Review Committee (IRC) als auch durch Prüfarztbewertung erfasst. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch das IRC. Die Ergebnisse nach Prüfarztbewertung werden jeweils als Sensitivitätsanalysen im Text dargestellt. Das ZNS-Ansprechen wurde durch das IRC nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) und RANO-Kriterien bewertet. Die Bewertung nach RANO wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse im Text beschrieben.

#### 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.*

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Im vorliegenden Dossier wurden daher für die Analysen, die ausschließlich Studienarme deskriptiv gegenüberstellen bzw. ausschließlich auf den einarmigen Phase II Studien basieren, keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den adjustierten Vergleich mittels Propensity-Score-Analysen wurde ebenfalls auf Subgruppenanalysen verzichtet. Eine modellbasierte Auswertung der Subgruppen hätte eine Änderung des Propensity-Score-Modells zur Folge, das jedoch bereits auf größtmöglicher Vollständigkeit basiert und die bestverfügbare Evidenz darstellt. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Studienergebnisse deskriptiv für die Subgruppen dargestellt. Hierfür werden die in den Studien präspezifizierten Subgruppen sowie die nach SGB V relevanten Subgruppen berücksichtigt.

Für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse für folgende präspezifizierte Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Ethnische Zugehörigkeit / Rasse (Kaukasisch; Asiatisch; Andere)
- Geographische Region (USA; Westeuropa; Asien; Andere)
- ECOG Performance Status (0+1; 2)

- Raucherstatus (aktiver Raucher; Ex-Raucher; Nieraucher)
- Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test (ja; nein; fehlend)
- Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn (ja; nein)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja; nein)
- Vorherige Chemotherapie (ja; nein)
- Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen (ja; nein)
- Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen (ja; nein)

Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die Ergebnisse für die folgenden, nach SGB V relevanten, Subgruppen dargestellt:

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geographische Region (USA; Westeuropa; Asien; Andere)
- ECOG Performance Status (0+1; 2)

#### 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

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

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

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

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

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

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

- *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.*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie und Docetaxel bzw. Pemetrexed Daten aus der Flatiron Health Datenbank vor. Diese werden im vorliegenden Dossier anhand von Propensity-Score-Analysen mit den Daten der Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673) verglichen. [16]

Die Studienkohorte und die Flatiron-Kohorte sind Datenquellen verschiedener Herkunft. Die Zuteilung der Patienten zur entsprechenden Behandlung bzw. Kohorte erfolgte nicht über Randomisierung. Daher muss davon ausgegangen werden, dass relevante Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf die Mortalität haben, zwischen den Kohorten potenziell ungleich verteilt sein können. Dies kann bei der Effektschätzung zu verzerrten Ergebnissen führen.

Diese potenzielle Verzerrung kann mit Propensity-Score-Analysen minimiert werden. [57] Hierzu werden zunächst alle Patientencharakteristika, die Einfluss auf den Endpunkt Mortalität haben könnten, identifiziert (sog. Confounder oder Kovariablen). Anschließend wird mittels logistischer Regression unter Einbeziehung aller Kovariablen als Modellparameter für jeden Patienten der Propensity Score berechnet. [58, 59]

Anschließend werden die Kohorten nach „inverse probability of treatment weighting“ (IPTW) gewichtet. Hierbei entstehen zwei neue Kohorten, die bezüglich aller Kovariablen ausbalanciert sind. So kann bzgl. jeder Kovariablen eine gleiche Verteilung zwischen den Kohorten erreicht werden. [58, 60-62]

Ähnlich einer randomisierten Zuteilung sind auf diese Weise strukturelle Ungleichheiten zwischen den Kohorten reduziert worden. Dadurch ist eine verzerrungsärmere Schätzung des Effektes gewährleistet. Im Gegensatz zur Randomisierung kann mit Hilfe des Propensity Scores nur bezüglich Confoundern balanciert werden, die sowohl bekannt sind als auch vollständig erhoben wurden. Somit besteht die Möglichkeit, dass Effektschätzer durch unbekanntes Confounder verzerrt sind. Zudem enthalten die neuen Kohorten teilweise mehrere identi-

sche Patienten, die keine neuen Daten gegenüber der ursprünglichen Kohorte einbringen. Insofern besteht in IPTW-gewichteten Kohorten ein geringerer Informationsgehalt gegenüber einer RCT-Kohorte mit gleicher Fallzahl. Daher kann eine Modellierung mit Propensity-Scores nicht als gleichwertig zu einer Randomisierung erachtet werden und geringe Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden.

Da das Ergebnis einer randomisierten Zuteilung (Strukturgleichheit) bei guter Kenntnis aller relevanten Confounder bzw. Kovariablen und ausreichender Fallzahl mit der Propensity-Score-Modellierung in guter Näherung approximiert werden kann, ist das Evidenzniveau einer Modellierung mit Propensity-Scores höher einzustufen als das Evidenzniveau eines nicht-adjustierten deskriptiven Vergleichs mit verschiedenen Behandlungsarmen aus unterschiedlichen Quellen.

Da es sich hierbei nicht um einen indirekten Vergleich im formellen Sinne handelt, findet die Darstellung der Ergebnisse im Kapitel 4.3.2.3. weitere Untersuchungen statt.

### 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 4-9: 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
ALURMO297 50 NCT02604342	nein	ja	laufend	Beginn: 11.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alectinib</li> <li>• Docetaxel oder Pemetrexed</li> </ul>

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

Aufgelistet sind alle RCTs für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet von Alectinib geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 24.02.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALUR MO29750 NCT02604342	A8: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind Informationen zur Studie, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen*, noch nicht verfügbar. Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.
* Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe*



*der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

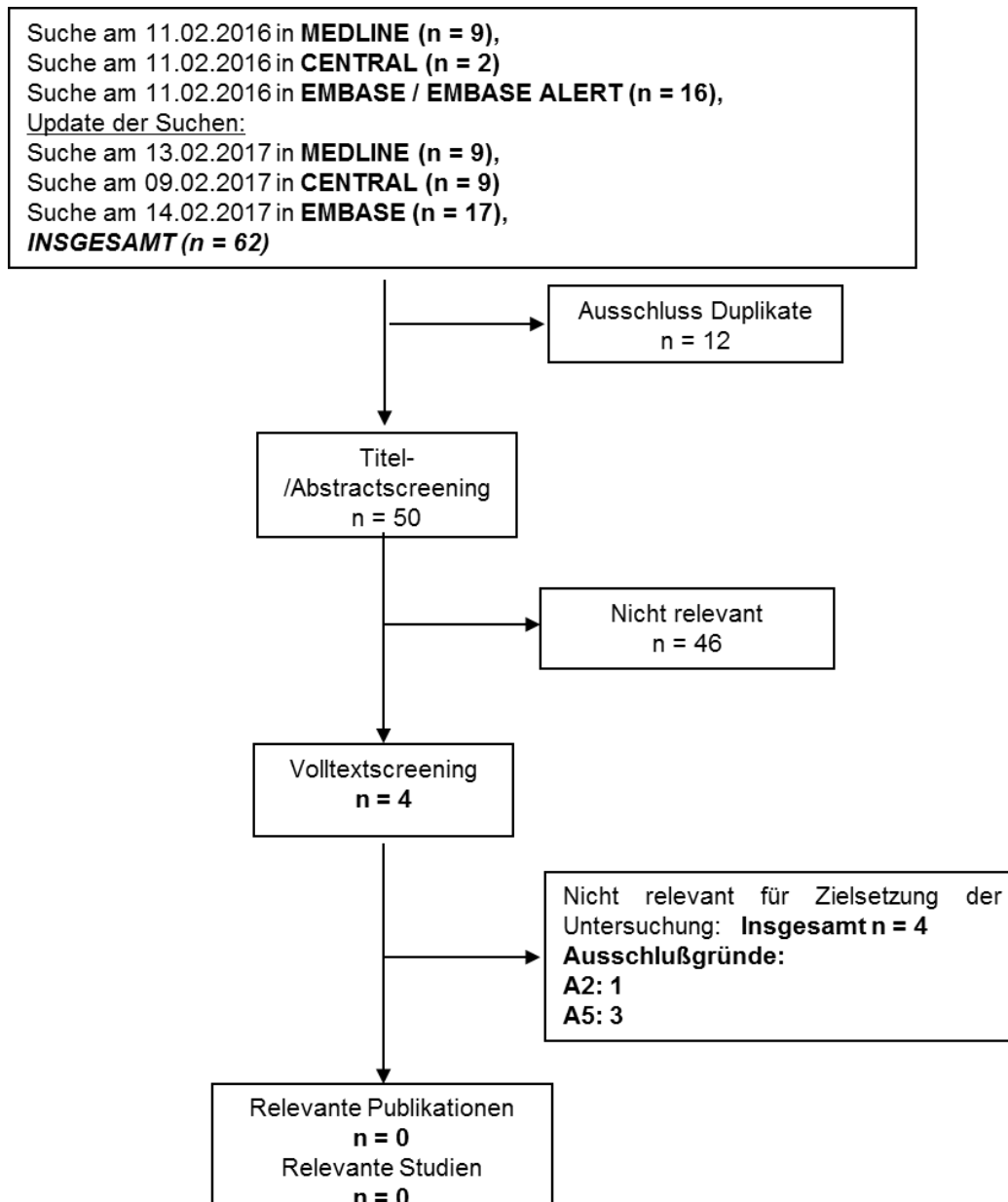


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 11.02.2016 in MEDLINE®, CENTRAL und EMBASE®/EMBASE® Alert durchgeführt.

Ein Update der Suchen wurde in MEDLINE® am 13.02.2017, in CENTRAL am 09.02.2017 und in EMBASE® am 14.02.2017 durchgeführt. EMBASE® und EMBASE® Alert wurden im Dezember 2016 von der Suchoberfläche ProQuest® Dialog® zusammengefasst. Daher erfolgte das Update der Suche nur noch in der Datenbank EMBASE®.

Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe

Tabelle 4-5) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract 4 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Dabei wurde keine relevante Volltextpublikation zu einer RCT mit Alectinib identifiziert.

Für die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführte RCT ALUR wurde ein Abstract mit dem Studiendesign publiziert. Die Studie wurde nicht in das vorliegende Dossier eingeschlossen, da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Informationen verfügbar waren, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten). [63] Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.

#### **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 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identi- fiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
Es wurden keine relevanten RCT im Anwendungsgebiet von Alectinib eingeschlossen. Für die im Rahmen der Registerrecherche identifizierte RCT ALUR (MO29750; NCT02604342 ) sind zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Informationen verfügbar, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen.* [64-67] Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche in Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle Register durchgeführt.

#### **4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie <sup>b</sup>	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag <sup>c</sup>	Publikation
Es wurden keine relevanten RCTs im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert, für die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung Informationen verfügbar sind, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen* und somit in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden können.						
<p>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.</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> <p>* Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in 0 zu hinterlegen.*

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

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

Tabelle 4-14: 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>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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			
Nicht zutreffend.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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



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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

##### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt***

**analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei*

*an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (nicht randomisierte vergleichende Studien), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (nicht randomisierte vergleichende 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 nicht randomisierte vergleichende 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 nicht randomisierte vergleichende 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 nicht randomisierte vergleichende Studien, 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 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 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.*

Der Stand der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist der 24.02.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert und somit auch keine ausgeschlossen.	

#### 4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



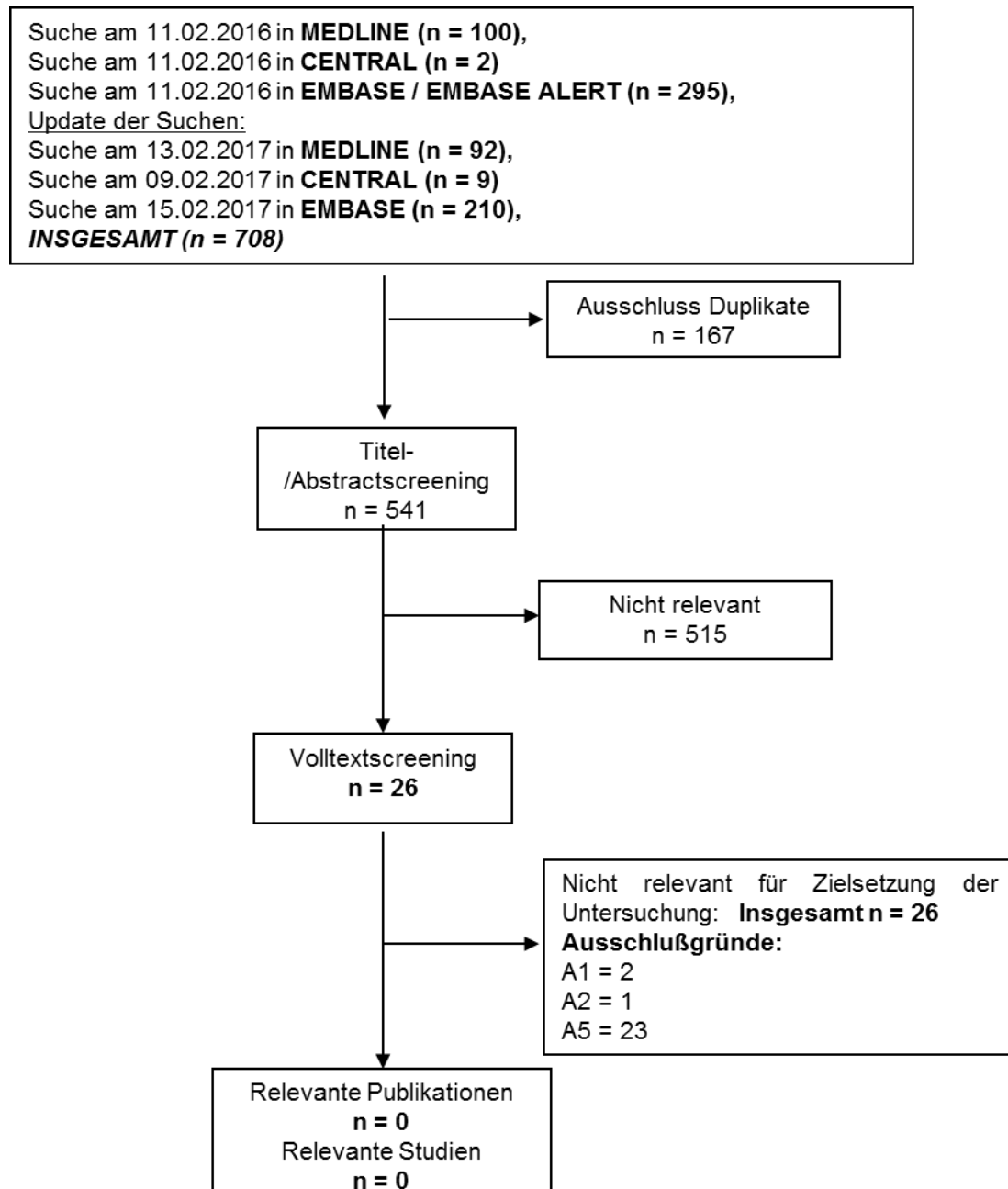


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 11.02.2016 in MEDLINE®, EMBASE®/EMBASE® Alert und CENTRAL durchgeführt.

Ein Update der Suchen wurde in MEDLINE® am 13.02.2017, in CENTRAL am 09.02.2017 und in EMBASE® am 15.02.2017 durchgeführt. EMBASE® und EMBASE® Alert wurden im

Dezember 2016 von der Suchoberfläche ProQuest® Dialog® zusammengefasst. Daher erfolgte das Update der Suche nur noch in der Datenbank EMBASE®.

Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6 wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 26 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Diese stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Anhand der bibliografischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert.

#### 4.3.2.2.1.3 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 4-26) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identi- fiziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle Register durchgeführt.

#### 4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-29: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert.						

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

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

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos- sen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NP28761 NCT01871805 NCT01588028 JPRN- JapicCTI- 121820	Ja	Ja	Laufend	Studienbeginn: 05/2012	<u>Phase I:</u> Alectinib 2 x 300 mg: 2 x 460 mg: 2 x 600 mg: 2 x 760 mg: 2 x 900 mg: <u>Phase II:</u> Alectinib 2 x 600 mg
NP28673 NCT01801111 EudraCT: 2012- 004455-36	Ja	Ja	Laufend	Studienbeginn: 06/2013	<u>Phase I/Teil 1:</u> Dosisfindung Alectinib 2 x 600 mg <u>Phase II/Teil 2:</u> Alectinib 2 x 600 mg <u>Phase II/Teil 3:</u> Alectinib 2 x 600 mg bei EGFR+ - Patienten: plus100 mg Erlotinib
ML29446	Nein	Ja	Abgeschlossen	US-Compassionate-Use- Programm: Dauer bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Alectinib in den USA	Alectinib 2 x 600 mg
MO29499	Nein	Ja	Laufend	Nationales dt. Compassionate-Use- Programm: Start: 11/2014 bis zum 09.09.2017 oder bis zur kommerzi- ellen Verfügbarkeit von Alectinib in Deutschland	Alectinib 2 x 600 mg
YO29450	Nein	Ja	Studie wurde nicht durchgeführt	nicht zutreffend	Alectinib 2 x 600 mg
ML29321 NCT02521051	Nein	Nein*	Laufend	Studienbeginn: 09/2015	<u>Phase I:</u> Dosisfindung A) Alectinib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					(600 mg BID)+ Bevacizumab (15 mg/kg q3w) B) Alectinib (600 mg BID)+ Bevacizumab (7,5 mg/kg q3w) C) Alectinib (450 mg BID)+ Bevacizumab (7,5 mg/kg q3w) <u>Phase II:</u> Alectinib (600 mg BID)+ Bevacizumab (dose from Phase I)
ML29453 NCT02271139	Nein	Ja	Abgeschlossen	Programmbeginn: 12/2014 Programmende: 04/2016	Alectinib 2 x 600 mg
JPRN- UMIN0000149 89	Nein	Ja	Laufend	Studienbeginn: 09/2014	Alectinib 2 x 300 mg
JP28927 JPRN- JapicCTI- 132186	Nein	Ja	Abgeschlossen	Studienbeginn: 07/2013 Studienende: 03/2015	Alectinib 2 x 300 mg
MO29590 NCT02314481 DARWIN II	Nein	Nein*	Geplant	Geplanter Studienbeginn: Q3/2017	A) keine Mutation: MPDL3280A B) BRAF V600: Vemurafenib C) ALK/RET: Alectinib 2 x 600 mg D) HER2+: Trastuzumab Emtansin
MO39225	Nein	Ja	Geplant	Geplanter Studienbeginn: Q4/2017	A) Crizotinibnaiv und ZNS-Metastasen Alectinib 2 x 600 mg



Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					<p>B) Nach Crizotinib-Versagen, mit ZNS-Metastasen: Alectinib 2 x 600 mg</p> <p>C) Nach Crizotinib-Versagen, mit/ohne ZNS-Metastasen: Alectinib 2 x 900 mg</p>
MO39246	Nein	Ja	Abgeschlossen	<p>Beginn der Analyse: 05/2016</p> <p>Ende der Analyse: 01/2017</p>	<p>Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Crizotinib-Versagen</p> <p>A) Alectinib (Daten der Studien NP28673 und NP28761)</p> <p>B) Ceritinib (Daten der Flatiron Health Datenbank)</p> <p>C) Ceritinib (Daten der Studie ASCEND-2)</p>
ML39411	Nein	Ja	Laufend	Studienbeginn: 10/2016	<p>Patienten mit ALK-positivem NSCLC nach Crizotinib-Versagen</p> <p>A) Patienten ohne Chemotherapie: Alectinib (Daten der Studien NP28673 und NP28761)</p> <p>B) Patienten mit Chemotherapie/platinbasierter Chemotherapie: Alectinib (Daten der Studien NP28673 und</p>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlos- sen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					NP28761) C) Patienten ohne Chemo- Vortherapie: platinbasierte Chemotherapie (Daten der Network Ge- nomic Medicine Lung Cancer Datenbank) D) Patienten mit Chemo- Vorthera- pie/platinbasiert er Chemo- Vortherapie: Docetaxel oder Pemetrexed (Daten der Network Ge- nomic Medicine Lung Cancer Datenbank)
*finanziell beteiligt					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Aufgelistet sind alle weiteren Untersuchungen im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Alectinib, die geplant, laufend oder durchgeführt worden sind und an denen der pharmazeuti-  
sche Unternehmer finanziell beteiligt ist. Stand: 24.02.2017.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-33 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nicht-berücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ML29446	A5: Studientyp (Design) <sup>a</sup>
MO29499	A5: Studientyp (Design) <sup>a</sup>
YO29450	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor. <sup>b</sup>
ML29321 NCT02521051	A2: Alectinib ist zurzeit nur in der Monotherapie zugelassen.
ML29453 NCT02271139	A5: Studientyp (Design) <sup>c</sup>
JPRN-UMIN000014989	A2: Alectinib ist in dieser Dosierung in Deutschland nicht zugelassen.
JP28927 JPRN-JapicCTI-132186	A2: Alectinib ist in dieser Dosierung in Deutschland nicht zugelassen.
MO29590 NCT02314481 DARWIN II	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor.
MO39225	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor.
ML39411	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor.
MO39246	A8: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine Ergebnisse vor. <sup>d</sup>
<p>a: Compassionate Use Programm (CUP): Entspricht nicht den Anforderungen an eine wissenschaftliche Studie, da die Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Spontanberichterstattung erfolgt und darüber hinaus keine Behandlungsergebnisse dokumentiert werden.</p> <p>b: Studie wurde nicht durchgeführt.</p> <p>c: Early Access Programm (EAP): Entspricht nicht den Anforderungen an eine wissenschaftliche Studie, da keine wissenschaftliche Fragestellung verfolgt wird. Die Erhebung und Dokumentation der Ergebnisse ist daher nicht zielgerichtet, folgt lokalen Vorgaben und lässt somit keine standardisierte und vollständige Darstellung der Ergebnisse zu. Ziel des EAP ist der Zugang zur Behandlung mit Alectinib.</p> <p>d: Keine Daten verfügbar, die zur Beantwortung der Fragestellung des Dossiers verwendet werden können</p>	

#### 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.*

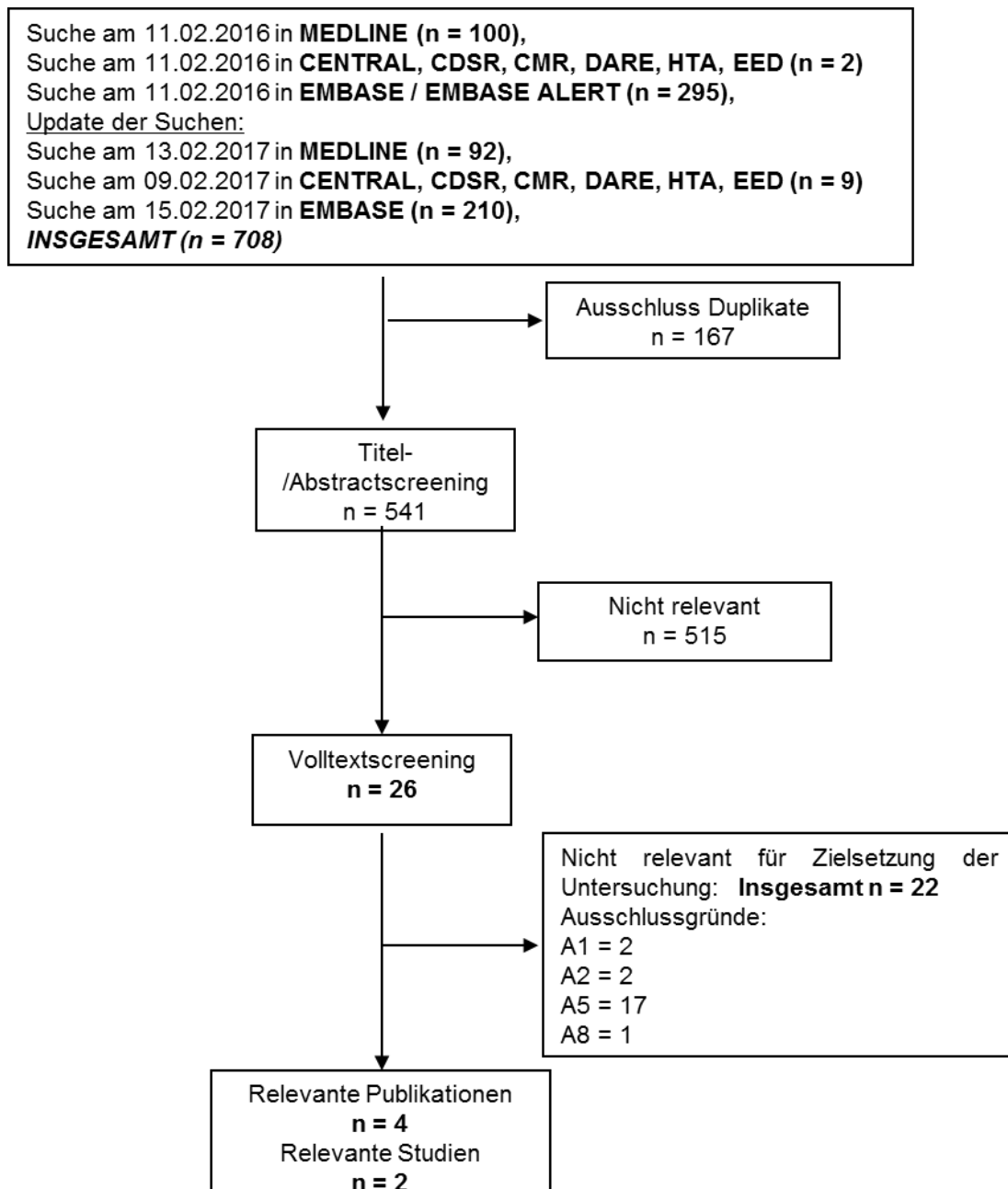
Bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 11.02.2016 in MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup>/EMBASE<sup>®</sup>Alert und allen Datenbanken der Cochrane Library (CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED) durchgeführt.

Ein Update der Suchen wurde in MEDLINE® am 13.02.2017, in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED am 09.02.2017 und in EMBASE® am 15.02.2017 durchgeführt. EMBASE® und EMBASE® Alert wurden im Dezember 2016 von der Suchoberfläche ProQuest® Dialog® zusammengefasst. Daher erfolgte das Update der Suche nur noch in der Datenbank EMBASE®.

Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7) auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 26 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 22 Publikationen davon als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7). Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden somit 4 relevante Volltextpublikationen identifiziert, die sich auf 2 Studien beziehen. [29, 68-70]

#### Bibliografische Literaturrecherche mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden am 20.05.2016 für alle Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien in MEDLINE®, am 23.05.2016 in EMBASE® und am 24.05.2016 in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED durchgeführt.

Ein Update der Suchen wurde in MEDLINE® am 13.02.2017, in CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED am 09.02.2017 und in EMBASE® am 15.02.2017 durchgeführt. EMBASE® und EMBASE® Alert wurden im Dezember 2016 von der Suchoberfläche ProQuest® Dialog® zusammengefasst. Daher erfolgte das Update der Suche nur noch in der Datenbank EMBASE®.

Die Erstellung der Suchalgorithmen sowie die Selektion der relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

#### **Suche für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen**

##### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf

Ebene von Titel und Abstract insgesamt 30 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 30 Publikationen davon als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT platinbasierte Kombinationschemotherapie wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert.

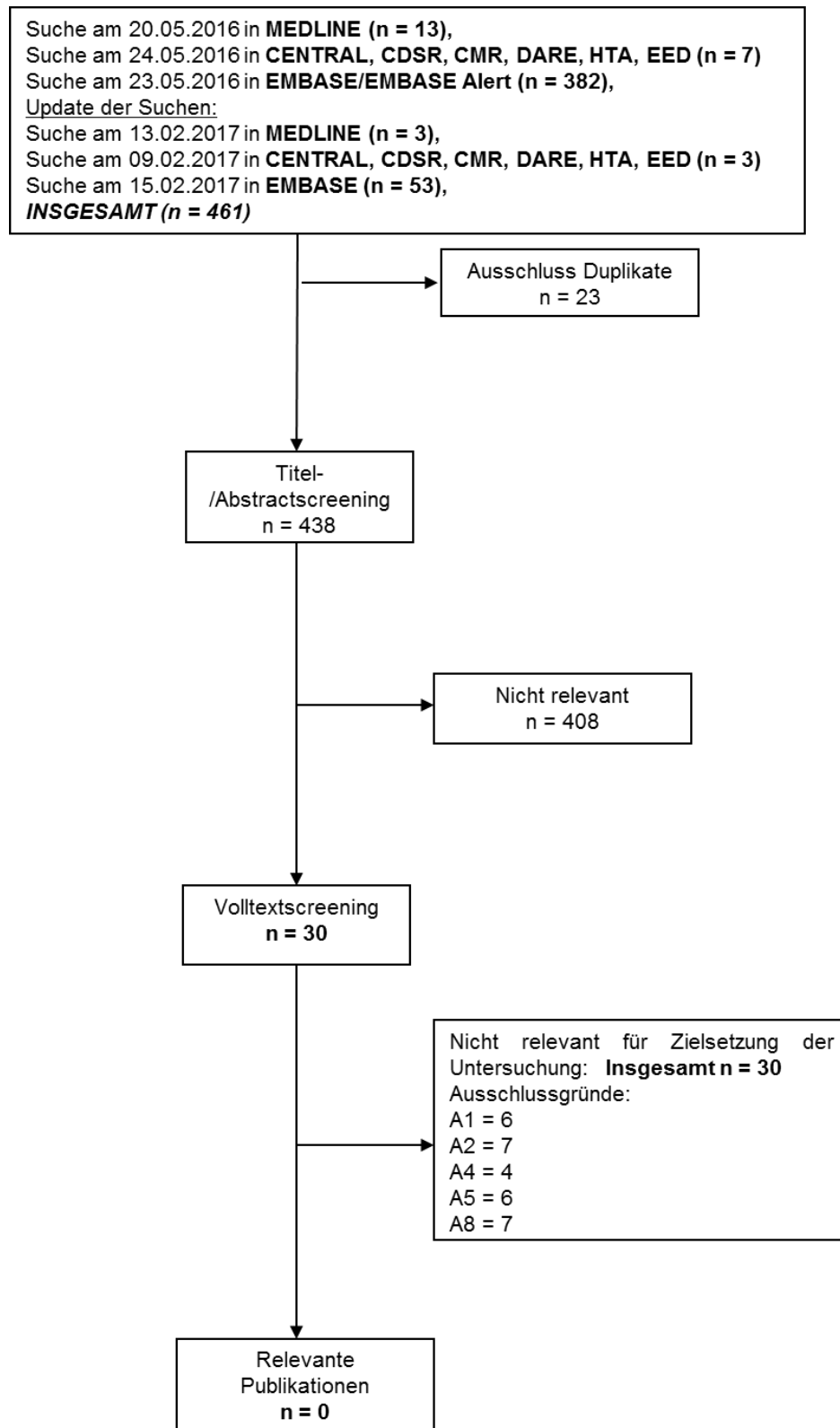


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)



Suche nach Gemcitabin

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 18 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 18 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert.

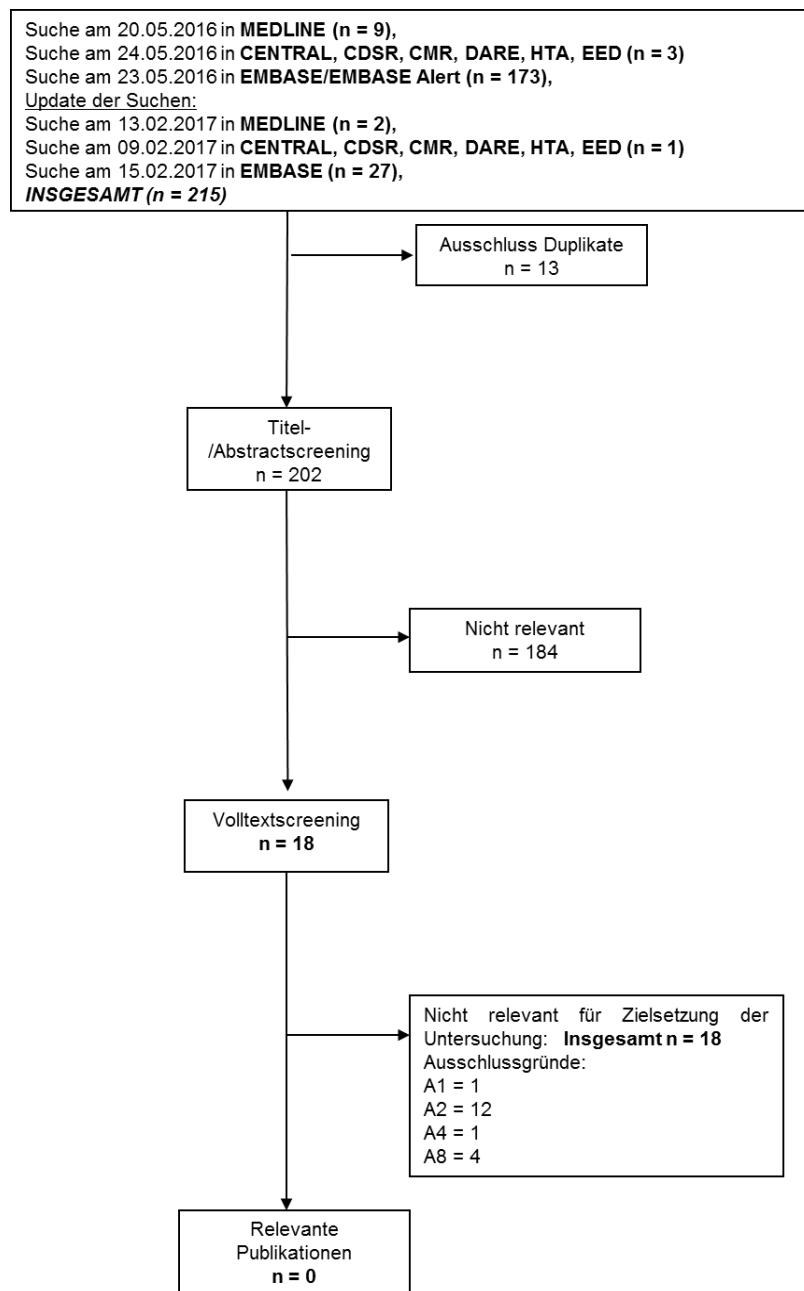


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin

Suche nach Vinorelbin

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 7 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 7 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert.

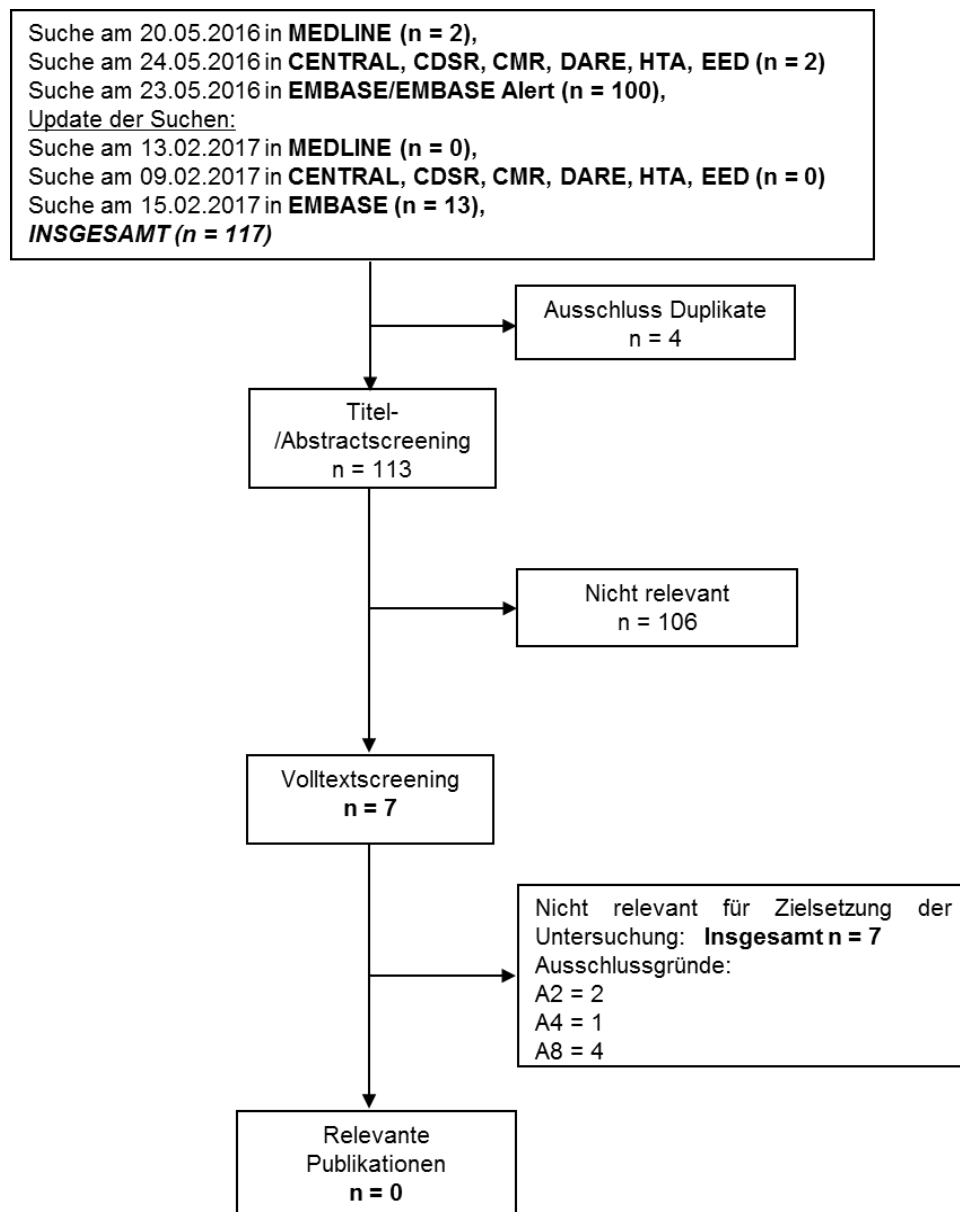


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin

Insgesamt wurden keine Volltextpublikationen identifiziert, die für einen deskriptiven Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien in Frage kommen, um den Zusatznutzen von Alectinib für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zu zeigen, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen.

Dementsprechend wurden keine relevanten Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation eingeschlossen.

#### Suche nach Ceritinib

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 21 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 21 Publikationen davon als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Ceritinib wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert.

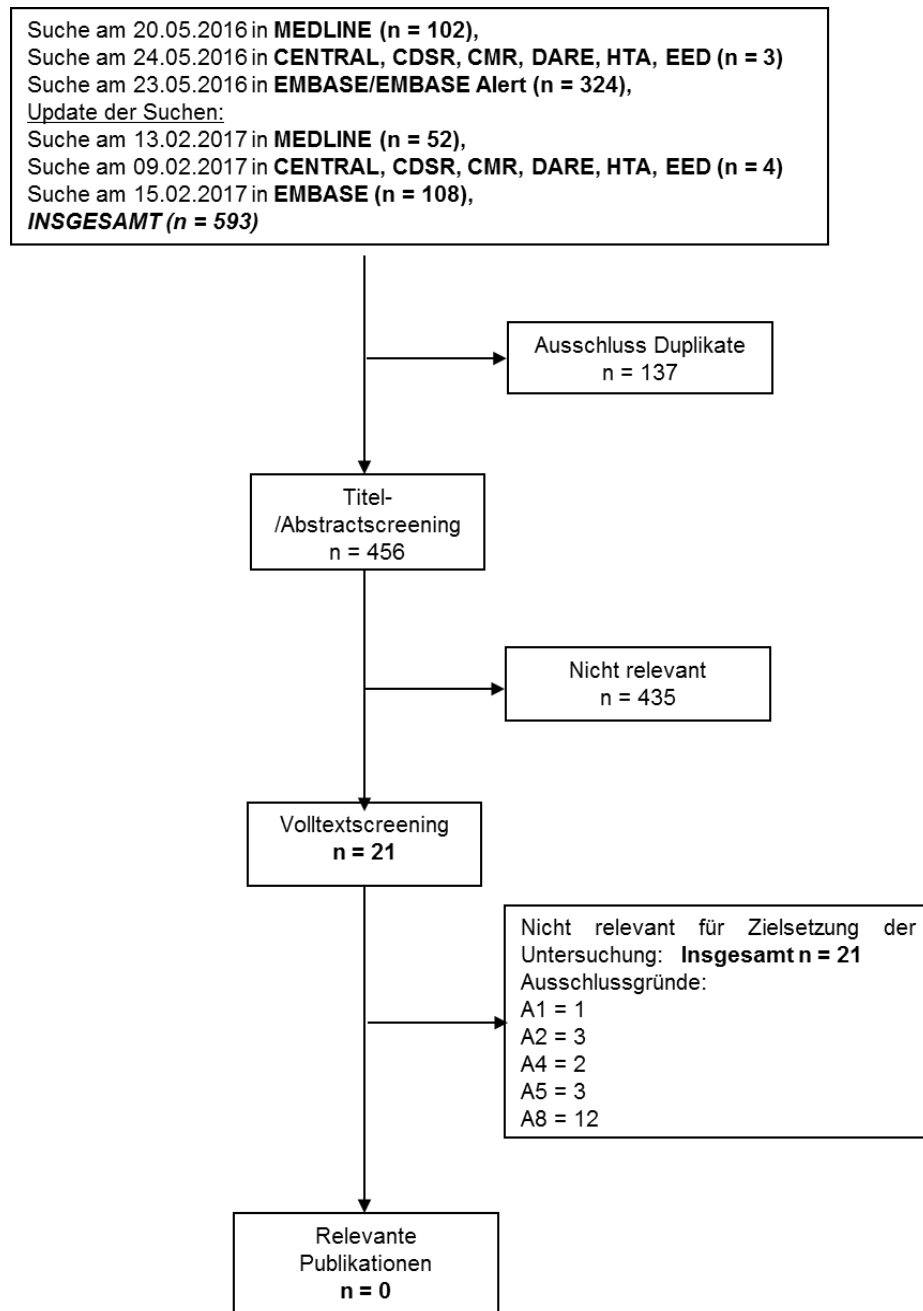


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib

**Suche für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen**

Suche nach Docetaxel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 19 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 19 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert. Zur relevanten RCT ASCEND-5 wurde lediglich ein Abstract identifiziert. [71]

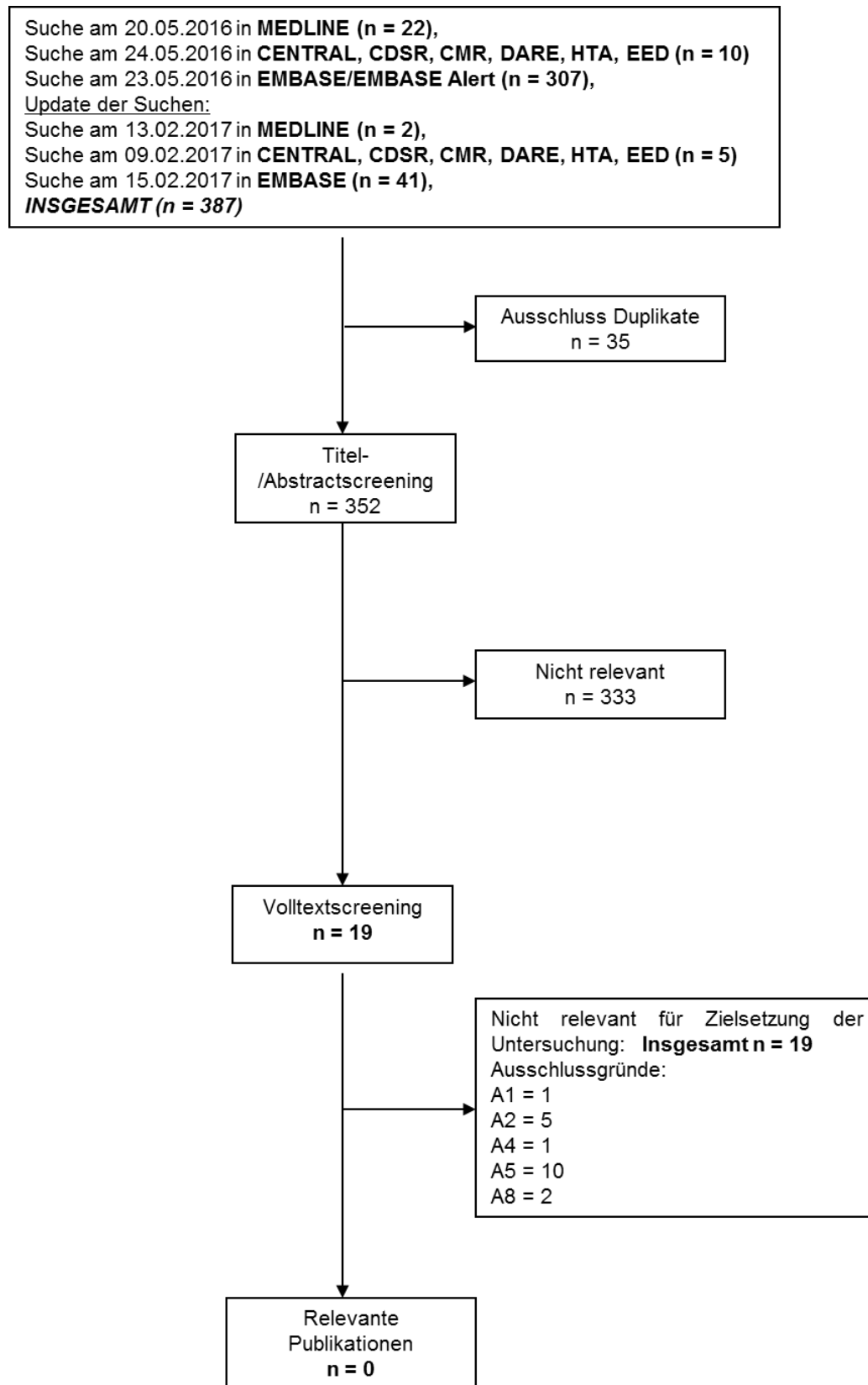


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel

Suche nach Pemetrexed

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 33 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 33 Publikationen als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert. Zur relevanten RCT ASCEND-5 wurde lediglich ein Abstract identifiziert. [71]

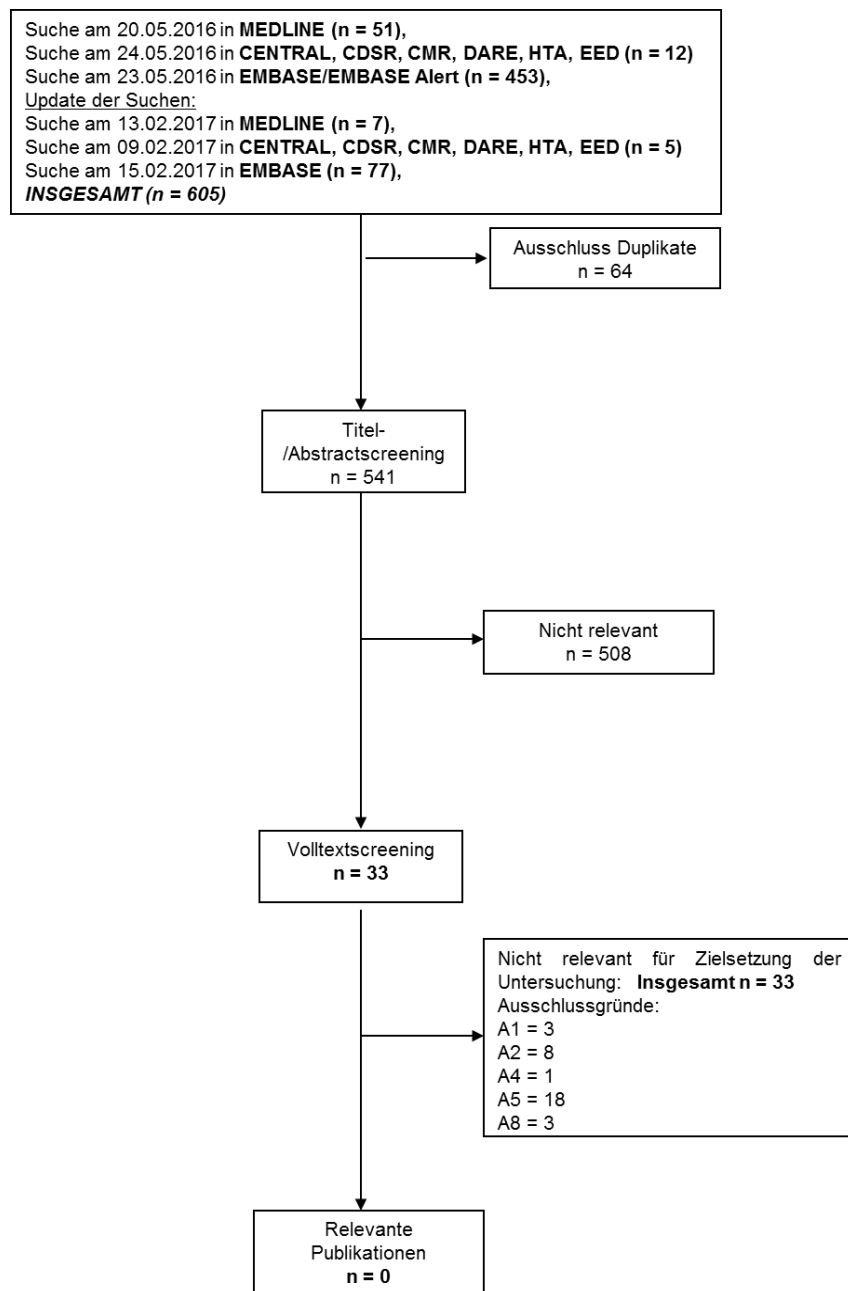


Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed

### Suche nach Ceritinib

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 21 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Nach dem Volltextscreening erwiesen sich 21 Publikationen davon als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien. Über die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib wurden somit keine relevanten Volltextpublikationen identifiziert. Zur relevanten RCT ASCEND-5 wurde lediglich ein Abstract identifiziert. [71]



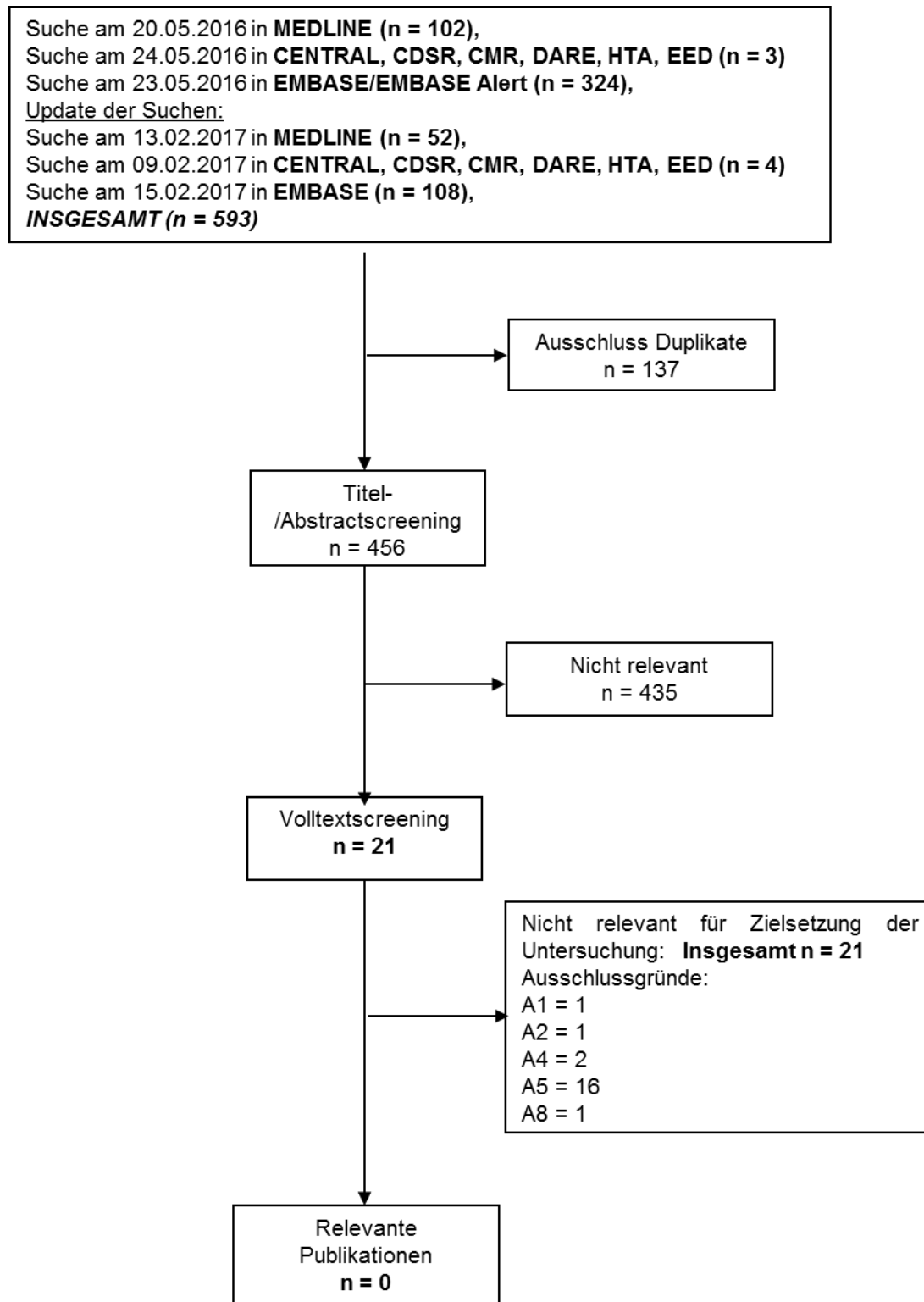


Abbildung 10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib

Insgesamt wurden keine Volltextpublikationen identifiziert, die für einen deskriptiven Vergleich mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien relevant sind, um den Zusatznutzen von

Alectinib für Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC zu zeigen, die nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen.

Dementsprechend wurden keine relevanten Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Zur relevanten RCT ASCEND-5 wurde lediglich ein Abstract identifiziert. [71]

#### 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 4-33) 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.

#### Registersuche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-35: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NP28761 NCT01871805 NCT01588028 JPRN-JapicCTI-121820	clinicaltrials.gov [72, 73] ICTRP [74]	ja	ja	laufend
NP28673 NCT01801111 EudraCT: 2012-004455-36	clinicaltrials.gov [75] ICTRP [76] EU-CTR [77] PharmNet.Bund [78]	ja	ja	laufend

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 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 klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle Register durchgeführt.

#### Registersuche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

#### **Registersuche für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen**

##### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Carboplatin

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 217 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Carboplatin identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt.

##### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 151 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Cisplatin identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt.

##### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 173 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Docetaxel identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmens zu Docetaxel wurde am 23.02.2017 durchsucht.

##### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 128 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Gemcitabin identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Gemcitabin wurde am 23.02.2017 durchsucht.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Paclitaxel

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 193 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Paclitaxel identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 132 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Pemetrexed identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Pemetrexed wurde am 23.02.2017 durchsucht.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 16 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Vinorelbin identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt.

Suche nach weiteren untersuchungen mit Ceritinib

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 108 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde keine relevante Studie mit Ceritinib identifiziert.

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Ceritinib wurde am 23.02.2017 durchsucht.

**Registersuche für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Crizotinib behandelt wurden und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen**Suche nach Docetaxel

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 173 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde 1 relevante Studie mit Docetaxel identifiziert, dabei handelt es sich um die RCT ASCEND-5. [79-82]

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Docetaxel wurde am 23.02.2017 durchsucht.

Suche nach Pemetrexed

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 132 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde 1 relevante Studie mit Pemetrexed identifiziert, dabei handelt es sich um die RCT ASCEND-5. [79-82]

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Pemetrexed wurde am 23.02.2017 durchsucht.

Suche nach Ceritinib

Die Suche in den Studienregistern ergab insgesamt 108 Treffer (siehe Anhang 4-B4). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) wurde 1 relevante Studie mit Ceritinib identifiziert, dabei handelt es sich um die RCT ASCEND-5. [79-82]

Die Recherche in klinischen Studienregistern wurde am 08.02.2017 für alle vier klinischen Studienregister durchgeführt. Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers zu Ceritinib wurde am 23.02.2017 durchsucht.

**4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 einschließ-*

lich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-36: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
NP28761 NCT01871805 NCT01588028 JPRN- JapicCTI- 121820	ja	ja	nein	ja [56]	ja [72-74]	ja [29, 69, 70]
NP28673 NCT01801111 EudraCT: 2012- 004455-36	ja	ja	nein	ja [55]	ja [75-78]	ja [68, 70]
<p>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.</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>						

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studienpool für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</b>						
Es wurden keine Studien im Anwendungsgebiet von Alectinib identifiziert.						
<b>Studienpool für erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</b>						
ASCEND-5	nein	nein	ja	nein	Ja [79-82]	Nein*
<p>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.</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> <p>*Zu ASCEND-5 wurde lediglich ein Abstract identifiziert. [71]</p>						

Für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, wurden keine Studien identifiziert.

Die Studie PROFILE 1014 untersucht die platinbasierte Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne Vorbehandlung mit Crizotinib. Formell wurde sie bei den Recherchen ausgeschlossen, da sie nicht exakt dem Anwendungsgebiet von Alectinib entspricht. Für das vorliegende Dossier wurde die Studie PROFILE 1014 dennoch berücksichtigt, da sie mangels anderer Daten die beste Annäherung an das Anwendungsgebiet darstellt. Die Studie ASCEND-4 untersuchte die platinbasierte Kombinationschemotherapie sowie Ceritinib ebenfalls bei therapienaiven Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Da die Ergebnisse von ASCEND-4 nicht in dem Detailgrad vorliegen, der für die Nutzenbewertung gefordert wird, wurde diese Studie für das vorliegende Dossier nicht berücksichtigt.

Für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie

ASCEND-5 identifiziert. In dieser Studie wird Ceritinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed untersucht.

Zusätzlich zu den im Rahmen der Recherchen identifizierten Studien standen für das vorliegende Dossier Daten aus der Flatiron Health Datenbank zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine US-amerikanische Datenbank, die Behandlungsdaten aus 220 Krebszentren und 700 weiteren Kliniken von insgesamt 725.000 Patienten mit Krebserkrankungen enthält. Damit erfasste die Datenbank im Jahr 2016 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA. Für das Anwendungsgebiet von Alectinib waren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die platinbasierte Kombinationschemotherapie und für die Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed verfügbar, die mehrheitlich von kaukasischen Patienten stammen (siehe Tabelle 4-44 auch dazu).

#### **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.*

Für die Bewertung von Alectinib wurden die einarmigen Studien NP28761 und NP28673 eingeschlossen. Um eine Gegenüberstellung mit Ergebnissen zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie, Docetaxel, Pemetrexed und Ceritinib zu ermöglichen, wurden zusätzlich auch Daten aus einer amerikanischen Datenbank (Flatiron Health Datenbank) sowie Daten aus den Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 berücksichtigt.

#### **Studien zu Alectinib**

Die Studien NP28761 und NP28673 sind die Basis für die Zulassung von Alectinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es handelt sich jeweils um offene, einarmige, internationale, multizentrische klinische Studien der Phasen I und II.

Aus beiden Studien wurden für die Nutzenbewertung die Daten der Patienten aus Phase II verwendet und die Patienten der Phase I jeweils ausgeschlossen. Für die Studie NP28761 er-



folgte der Ausschluss der Phase I Daten, da Alectinib im Rahmen der Dosisescalation überwiegend nicht zulassungskonform angewendet wurde. Zudem unterscheiden sich die präspezifizierten Endpunkte in Phase I und Phase II der Studie oder sind verschieden operationalisiert. Die Effekte von Alectinib, die in Phase I und Phase II der Studie gemessen wurden, sind daher nicht über die Phasen hinweg vergleichbar.

Die Studie NP28673 bestand aus insgesamt drei Teilen. Phase I war als Dosisfindungsstudie konzipiert (Teil 1). Da kurz nach ihrem Beginn bereits die Ergebnisse der Dosisfindung aus der Studie NP28761 vorlagen, wurde sie vorzeitig beendet. Die bereits eingeschlossenen Patienten gingen direkt zur Weiterbehandlung in Phase II über, die aus Teil 2 und Teil 3 bestand. In Teil 2 der Studie wurden die Patienten bis zum Progress, Tod oder einem Abbruch der Studie mit Alectinib behandelt. In Teil 3 konnten die Patienten nach Progression mit Alectinib weiterbehandelt werden, bei Vorliegen einer EGRF-Mutation auch in Kombination mit Erlotinib. Zudem wurde im Rahmen dieser Studie eine Substudie zur Interaktion mit einem sensitiven CYP-Substrat (Midazolam) durchgeführt. Ziel war die Untersuchung des Effekts einer mehrfachen oralen Gabe von Alectinib auf die Exposition einer einzelnen oralen Dosis Midazolam. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Midazolam-Substudie unterschieden sich zum Teil von den Ein- und Ausschlusskriterien der Phase II der Hauptstudie. Die Patienten konnten an Stelle von Crizotinib auch mit einem anderen zugelassenen oder experimentellen ALK-Inhibitor vorbehandelt worden sein. Die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Gabe von Alectinib, die hier nicht als Monotherapie gemäß Zulassung erfolgte, führten zu einem Ausschluss der Patienten dieser Substudie für Nutzenbewertung.

Da die Nutzenbewertung ausschließlich auf Phase-II-Daten basiert, bezieht sich die in diesem Kapitel folgende, gemäß Dossievorlage geforderte, tabellarische Darstellung von Studiendesign, Intervention und Studienpopulation für beide Studien zu Alectinib auf die Phase II.

### **Untersuchungen/Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien**

#### Flatiron Health Datenbank

Für einen adjustierten Vergleich von Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie und Docetaxel bzw. Pemetrexed werden Daten aus einer US-amerikanischen Datenbank (Flatiron Health Database) verwendet. Diese umfasst Behandlungsdaten aus 220 Krebszentren und 700 weiteren Kliniken von insgesamt 725.000 Patienten mit Krebserkrankungen. Damit erfasste sie im Jahr 2016 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA. Für das Anwendungsgebiet von Alectinib waren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die platinbasierte Kombinationschemotherapie und für Docetaxel bzw. Pemetrexed verfügbar, die mehrheitlich von kaukasischen Patienten stammen (siehe Tabelle 4-44 auch dazu).

Da die Daten auf individueller Patientenebene vorlagen, konnte ein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.6.

### PROFILE 1014

Die Studie PROFILE 1014 ist eine der wenigen Studien, die Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie in der Population chemotherapienaiver Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC enthält. Patienten, die im vorliegenden Dossier für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Frage kommen, sind ebenfalls chemotherapienaiv. Allerdings unterscheiden sie sich von den Patienten der Studie PROFILE 1014 darin, dass sie bereits eine Therapie mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dokuments dar. Da es für einen Vergleich der Studien zu Alectinib mit der Studie PROFILE 1014 keine Brückenkomparatoren gibt, konnte kein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Andere indirekte adjustierte Vergleiche ohne Brückenkomparatoren setzen Informationen auf der Ebene von individuellen Patientendaten voraus. Da die Ergebnisse dieser Studien nur als aggregierte Daten vorlagen, werden sie im vorliegenden Dossier in einem deskriptiven nicht-adjustierten Vergleich gegenübergestellt. Alle Angaben zur Studie PROFILE 1014 entstammen den Unterlagen zur frühen Nutzenbewertung (Nutzendossier zu Crizotinib des pU, IQWiG-Nutzenbewertung, Tragende Gründe zum Beschluss seitens G-BA) und werden unverändert aus diesen Unterlagen übernommen.

### ASCEND-5

Die Studie ASCEND-5 wurde im Rahmen der für das Dossier durchgeführten Recherchen zu Vergleichstherapien identifiziert und als relevant eingeschlossen. Für Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vortherapie mit Crizotinib und platinbasierter Kombinationschemotherapie für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, ist diese Studie die einzige Studie, die Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel, Pemetrexed und Ceritinib in dieser Population enthält. Da es für einen Vergleich der Studien zu Alectinib mit der Studie ASCEND-5 keine Brückenkomparatoren gibt, konnte kein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Andere indirekte adjustierte Vergleiche ohne Brückenkomparatoren setzen Informationen auf der Ebene von individuellen Patientendaten voraus. Da die Ergebnisse dieser Studien nur als aggregierte Daten vorlagen, werden sie im vorliegenden Dossier in einem deskriptiven nicht-adjustierten Vergleich gegenübergestellt. Alle Angaben zur Studie ASCEND-5 entstammen den Unterlagen zur frühen Nutzenbewertung (Nutzendossier zu Ceritinib des pU, IQWiG-Nutzenbewertung, IQWiG-Addendum, Tragende Gründe zum Beschluss seitens G-BA) und werden unverändert aus diesen Dokumenten übernommen.

Im Folgenden werden diese für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien und die jeweiligen Studienpopulationen anhand der vorgegebenen Tabellen beschrieben. Anschließend folgt eine ausführliche Beschreibung der beiden Studien zu Alectinib (wie im Abschnitt 4.2.5.1 beschrieben, erfolgt diese für die einarmigen Studien anstelle einer Darstellung in Form einer CONSORT Tabelle). Da die Daten dieser Studien für die Nutzenbewertung gepoolt und den beiden Teilpopulationen nach Art ihrer Vortherapie zugeordnet wurden, werden diese Teilpopulationen im nächsten Schritt hinsichtlich demografischer und krankheitsbezo-

gener Charakteristika beschrieben. Im weiteren Verlauf folgt die Beschreibung der Studien zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Abschließend wird auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingegangen.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NP28761	Offene, einarmige Studie der Phasen I/II	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasiertem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind	Phase II: <u>n = 87</u> Alectinib 2 x 600 mg	Studienperiode: 03.05.2012 ( <i>First patient in</i> ) – bis Tod bzw. Lost to follow-up des letzten Patienten  <u>Datenschnitt 1:</u> Primäranalyse 24.10.2014 (Zeitpunkt, zu dem alle Patienten in Phase II mind. 12 Wochen beobachtet worden sind und 2 post-baseline Tumorbeurteilungen erhalten haben, um ein erstes Ansprechen (CR oder PR) zu bestätigen, es sei denn die Patienten erlitten eine Krankheitsprogression, verstarben oder schieden aus der Studie jeweils zu einem früheren Zeitpunkt aus)  <u>Datenschnitt 2:</u> 27.04.2015	Multizentrisch, international: USA (26 Zentren) Kanada (1 Zentrum) Studienperiode: 05/2012 – noch laufend	<b>Primärer Endpunkt für Phase II:</b> ORR (IRC beurteilt) <b>Sekundäre Endpunkte für Phase II:</b> ORR (Prüfarzt beurteilt) Krankheitskontrollrate (DCR) Ansprechdauer (DOR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) Verträglichkeit (UE, SUE, UE, die zum Studienabbruch führten, AESI) Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30/LC13 ZNS-Ansprechen (CORR, CDOR,CPR)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				90 Tage Update (FDA) zur Verträglichkeit  <u>Datenschnitt 3:</u> 22.01.2016 Update (EMA) zu Wirksamkeit und Verträglichkeit		
NP28673	Offene, einarmige Studie der Phasen I/II in drei Teilen	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasiertem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind	<u>Phase II/Teil 2:</u> Behandlung bis Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch ( <u>n = 138</u> ): Alectinib 2 x 600 mg  <u>Phase II/Teil 3:</u> Behandlung nach Krankheitsprogression Alectinib 2 x 600 mg Zusätzlich zu Alectinib bei EGFR+ Patienten: 100 mg Erlotinib	Studienperiode: 20.06.2013 ( <i>First patient in</i> ) – bis Tod bzw. Lost to follow-up des letzten Patienten  <u>Datenschnitt 1:</u> Primäranalyse 18.08.2014 (Zeitpunkt, zu dem alle eingeschlossenen und behandelten Patienten mind. 16 Wochen lang beobachtet wurden)  <u>Datenschnitt 2:</u> 08.01.2015 Update (FDA) zur durch IRC beurteilten Endpunkten	Multizentrisch, international; 56 Zentren in 16 Ländern: Frankreich (11 Zentren), USA (10), Italien (8), Spanien (6), Republik Korea (4), Taiwan (3), Deutschland (3), Niederlande (2), Australien (2), Großbritannien (1), Luxemburg (1), Belgien (1), Schweden (1), Singapur (1), Dänemark (1), Russische Föderation (1)  Studienperiode: 06/2013- noch laufend	<b>Co-Primäre Endpunkte für Phase II:</b> ORR (IRC beurteilt) ORR (IRC beurteilt) bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten <b>Sekundäre Endpunkte für Phase II:</b> ORR (IRC beurteilt) bei nicht vorbehandelten Patienten ORR (Prüfarzt beurteilt) Krankheitskontrollrate (DCR), Dauer des Ansprechens (DOR), PFS (IRC und Prüfarzt beurteilt)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><u>Datenschnitt 3:</u> 27.04.2015 90 Tage Update (FDA) zur Verträglichkeit</p> <p><u>Datenschnitt 4:</u> 01.02.2016 Update (EMA) zu Wirksamkeit und Verträglichkeit</p>		<p>ZNS-Ansprechen (CORR, CDOR,CPR), Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Verträglichkeit (UE, SUE, UE, die zum Studienabbruch führten, AESI)</p> <p>Pharmakokinetische Analysen</p>
Quelle: [55, 56, 83-85]						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Flatiron Health Datenbank</b>	Nicht zutreffend, da es sich um Behandlungsdaten aus einer Datenbank handelt.	Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC und Vorbehandlung mit Crizotinib	<u>Keine interventionelle Studie; Datenbank mit Behandlungsdaten (29 Patienten bzw. 17 Patienten pro Teilpopulation)</u>	<u>Nicht zutreffend, da fortlaufende Dokumentation</u>	USA (220 Krebszentren, 700 weitere Kliniken)	Gesamtüberleben (OS)
<b>PROFILE 1014</b> (Originalzitate aus Dossier)	RCT, offen, multizentrisch, multinational, zweiarmig, Phase III, Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC in lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Crizotinib (n = 172) oral 250 mg BID  Chemotherapie (n = 171) Davon: Pemetrexed + Cisplatin (n = 91 behandelt <sup>a</sup> ) Pemetrexed + Carboplatin (n = 78 behandelt <sup>a</sup> )	Behandlung: Bis zum Tumorprogress, Tod oder Behandlungsende aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Patientenwunsch.  Chemotherapie: maximal 6 Zyklen Nachbeobachtung: 28 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation Follow-Up bzgl. Überleben: alle zwei Monate bis zum Tod bzw. bis 18 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten oder bis zum Erreichen der nötigen Todesfälle	Länder: weltweit  Zeitraum: Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen, erster Patientenbesuch: Januar 2011)  Dieses Nutzendossier beruht auf den Ergebnissen des vorläufigen Studienberichts mit Datenschnitt vom 30.November 2013	Primärer Endpunkt: PFS  Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DR) Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Krankheitskontrollrate (DCR), 6-Monats- und 1-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Patient Reported Outcomes (PRO) (QoL, Lungenkarzinspezifische Symptome, Gesundheitsstatus) Sicherheit/Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						lichkeit
<b>ASCEND-5</b> (Originalzitate aus Dossier)	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie sowie Crizotinib vorbehandelt sind	Ceritinib (N = 115) Chemotherapie (N = 116) davon: Pemetrexed (n = 40) Docetaxel (n = 73) <sup>a</sup>	Behandlung bis zur Tumorprogression <sup>b</sup> , inakzeptabler Toxizität, Schwangerschaft, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Tod oder Therapieabbruch durch Prüfarzt oder Patient  Primäranalyse (26.01.2016):  Durchführung, nachdem 172 PFS-Ereignisse erreicht waren und alle Patienten ein Follow-up von mindestens 12 Wochen beendet hatten  Geplante Nachbeobachtung:  bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 196 erwarteten Todesfällen bzw. dem Nachweis eines signifikanten Unter-	99 Zentren in 20 Ländern: Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA  Seit Juni 2013, voraussichtlich bis August 2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Tumoransprechen (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Intrakranielles Tumoransprechen (OIRR, IDCR, Dauer des intrakraniellen Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, LCSS, EQ-5D



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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				schieds für das Gesamtüberleben		
<p>a:Safety Analysis Set                      Quelle: [8, 9, 16]                      Die Angaben zum Studiendesign der RCT PROFILE und ASCEND-5 wurden aus den Nutzendossiers der pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9]                      n.z.:Nicht zutreffend, bei der Flatiron Health Datenbank handelt es sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um ein Datenbank mit fortlaufender Patientendokumentation</p>						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Teil 2 (Phase II)</b>	<b>Teil 3 (Phase II)</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>NP28761</b>	Alectinib 2 x 600 mg Oral als Kapseln Jeweils täglich am Tag 1 bis 21 eines 21tägigen Zyklus 30 min nach Frühstück und Abendessen	n.z.	n.z.
<b>NP28673</b>	Alectinib 2 x 600 mg Oral als Kapseln Jeweils täglich am Tag 1 bis 21 eines 21tägigen Zyklus 30 min nach Frühstück und Abendessen	Alectinib 2 x 600 mg Oral als Kapsel Jeweils täglich am Tag 1 bis 21 eine 21tägigen Zykluses bei EGFR+ Patienten: zusätzlich 100 mg Erlo- tinib als Filmtablette (Erlotinib musste 1 h vor der Mahlzeit eingenom- men werden, Alectinib innerhalb 30 min nach der Mahlzeit)	n.z.
Quelle: [55, 56] n.z.: Nicht zutreffend			

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitmedikation
<b>Flatiron Health Datenbank<sup>a</sup></b>	n.z.	n.z.	n.z.
<b>PROFILE 1014</b>	„Crizotinib oral 250 mg BID (bis zum Tumorprogress, Tod, Sicherheitsbedenken o.ä.)	Maximal 6 Zyklen: Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. + Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. + Carboplatin i.v. (Dosierung abhängig von AUC)	Begleitende Behandlung nur supportiv (z.B. Antiemetika, Analgetika)“
<b>ASCEND-5</b>	„Ceritinib (750 mg qd oral) Behandlung kontinuierlich (21-tägiger Zyklus)  Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit erlaubt Dosisreduktion unter 300 mg qd nicht gestattet	Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes: Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> i. v.) oder Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> i.v.)  Verabreichung jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus Applikation sowie eventuelle Dosisanpassungen und Therapieunterbrechungen gemäß den Vorgaben der Fachinformation Ein Wechsel zwischen Pemetrexed und Docetaxel war nach Beginn der Behandlung nicht mehr möglich	<b>Vorbehandlung</b> Vorbehandlung entsprechend den Einschlusskriterien <sup>b</sup> : -Crizotinib -Ein oder zwei Chemotherapie-Regime, einschließlich einer Platinbasierten Chemotherapie <b>Begleitbehandlung</b> <u>Pemetrexed:</u> Dexamethason (4 mg bid oral) <sup>c</sup> Folsäure (400 - 1.000 µg qd oral) Vitamin B12 (1 mg i.m.) <sup>d</sup> <u>Docetaxel:</u> Corticosteroid, z. B. Dexamethason (8 mg bid oral) <sup>c</sup> Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika) nach Bedarf“

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Vor- und Begleitmedikation
<p>a: Nichtinterventionelle Datenbank; Selektion der Datenbank-Population erfolgte nach Art der Vorbehandlung: Vortherapie mit Crizotinib oder Vortherapie mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib; in Abhängigkeit von der Vortherapie wurde die nachfolgende Behandlung mit entweder platinbasierter Kombinationschemotherapie oder Docetaxel bzw. Pemetrexed gemäß lokaler klinischer Praxis dokumentiert.</p> <p>b: Vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung</p> <p>c: Gabe jeweils am Tag der Pemetrexed- bzw. Docetaxel-Behandlung sowie am Tag zuvor und danach</p> <p>d: Gabe 7 Tage vor Beginn der ersten Pemetrexed-Behandlung sowie zu Beginn jedes dritten Zyklus</p> <p>bid: bis in die (lat., zweimal täglich)</p> <p>i. m.: intramuskulär</p> <p>i. v.: intravenös</p> <p>qd: quaque die (lat., einmal täglich)</p> <p>Die Angaben zu den RCT PROFILE und ASCEND-5 wurden aus den Nutzendossiers der pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9]</p> <p>Quelle: [8, 9, 16]</p>			

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten –weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28673</b>
<b>N</b>	87	138
<b>Alter [Jahre]</b>		
Mittelwert	53,6	51,5
SD	11,5	11,1
Median	54	52
Min-Max	29 - 79	22 - 79
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>		
< 65	71 (81,6)	124 (89,9)
≥ 65	16 (18,4)	14 (10,1)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>		
Männlich	39 (44,8)	61 (44,2)
Weiblich	48 (55,2)	77 (55,8)
<b>Ethn. Zugehörigkeit (Rasse) (Anzahl [%])</b>		
Kaukasisch	73 (83,9)	93 (67,4)
Asiatisch	7 (8,0)	36 (26,1)
Andere	7 (8,0)	9 (6,5)
<b>Region (Anzahl [%])</b>		
USA	87 (100,0)	23 (16,7)
Westeuropa	0	78 (56,5)
Asien	0	29 (21,0)
Andere	0	8 (5,8)
<b>BMI</b>		
n	84	138
Mittelwert	26,22	25,42
SD	4,94	5,42
Median	25,5	25,2
Min-Max	16,4 - 41,5	16,7 - 45,7
<b>ECOG-PS bei Baseline (Anzahl [%])</b>		
0	30 (34,5)	44 (31,9)
1	48 (55,2)	81 (58,7)
2	9 (10,3)	13 (9,4)
<b>Raucherstatus bei Screening (Anzahl [%])</b>		
Aktiver Raucher	0	3 (2,2)
Exraucher	33 (37,9)	39 (28,3)

<b>Studie</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28673</b>
Nieraucher	54 (62,1)	96 (69,6)

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen. Dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N.  
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm  
% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen  
Quelle: [86]

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	NP28761	NP28673
N	87	138
<b>Stadium der Erkrankung (nach UICC7) bei erster Diagnose (Anzahl [%])</b>		
I	4 (4,6)	2 (1,4)
II	2 (2,3)	3 (2,2)
IIIA	4 (4,6)	6 (4,3)
IIIB	6 (6,9)	9 (6,5)
IV	71 (81,6)	118 (85,5)
<b>Aktuelles Stadium der Erkrankung (nach UICC7) (Anzahl [%])</b>		
IIIB	1 (1,1)	2 (1,4)
IV	86 (98,9)	136 (98,6)
<b>Histologie (Anzahl [%])</b>		
Adenokarzinom	82 (94,3)	133 (96,4)
Sonstige	5 (5,7)	5 (3,6)
<b>EGFR Mutationsstatus (Anzahl [%])</b>		
n		137
Positiv	n.z.	3 (2,2)
Negativ	n.z.	111 (81,0)
Nicht auswertbar	n.z.	3 (2,2)
Kein valides Ergebnis	n.z.	3 (2,2)
Nicht durchgeführt	n.z.	17 (12,4)
<b>Anzahl der Vortherapien für das metastasierte NSCLC (Anzahl [%])</b>		
1	21 (24,1 %)	36 (26,1 %)
2	2 (2,3 %)	44 (31,9 %)
≥ 3	64 (73,6 %)	58 (42,0 %)
<b>Vorangegangene ZNS-Strahlentherapie (Anzahl [%])</b>		
n (Anzahl Patienten)	36	69
≤ 4 Wochen vor Alectinib	2 (5,6)	5 (7,2)
> 4 Wochen bis ≤ 6 Monate vor Alectinib	17 (47,2)	19 (27,5)
> 6 Monate vor Alectinib	17 (47,2)	45 (65,2)
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Patienten)	67	122
0	0	0
1	18 (26,9)	45 (36,9)

Studie	NP28761	NP28673
2	24 (35,8)	45 (36,9)
≥ 2	25 (37,3)	32 (26,2)
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten[%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Zielläsionen)	112	182
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	32 (47,8)	57 (46,7)
Lymphknoten	38 (56,7)	55 (45,1)
Leber	22 (32,8)	35 (28,7)
ZNS	10 (14,9)	15 (12,3)
Nebennieren	2 (3,0)	7 (5,7)
Skelett	1 (1,5)	2 (1,6)
Haut	0	1 (0,8)
Sonstige	7 (10,4)	10 (8,2)
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Zielläsionen)	87	138
0	0	0
1	22 (25,3)	33 (23,9)
2	32 (36,8)	51 (37,0)
≥ 2	33 (37,9)	54 (39,1)
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Zielläsionen)	149	231
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	57 (65,5)	95 (68,8)
Lymphknoten	24 (27,6)	35 (25,4)
Leber	27 (31,0)	34 (24,6)
ZNS	14 (16,1)	34 (24,6)
Nebennieren	9 (10,3)	9 (6,5)
Skelett	1 (1,1)	1 (0,7)
Haut	0	0
Sonstige	17 (19,5)	23 (16,7)
<b>Anzahl der Läsionen (gesamt) zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Patienten)	67	122
1-4	25 (37,3)	39 (32,0)
5-10	41 (61,2)	81 (66,4)
> 10	1 (1,5)	2 (1,6)



Studie	NP28761	NP28673
<b>Ort der Läsionen (Anzahl Patienten[%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Läsionen)	211	394
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	58 (86,6)	107 (87,7)
Lymphknoten	47 (70,1)	84 (68,9)
Leber	23 (34,3)	41 (33,6)
ZNS	37 (55,2)	60 (49,2)
Nebennieren	4 (6,0)	9 (7,4)
Skelett	29 (43,3)	66 (54,1)
Haut	0	2 (1,6)
Sonstige	13 (19,4)	25 (20,5)
<b>Anzahl der Läsionen (gesamt) zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Patienten)	87	138
1-4	45 (51,7)	67 (48,6)
5-10	40 (46,0)	70 (50,7)
> 10	2 (2,3)	1 (0,7)
<b>Ort der Läsionen (Anzahl Patienten [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Läsionen)	262	412
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	72 (82,8)	119 (86,2)
Lymphknoten	37 (42,5)	53 (38,4)
Leber	30 (34,5)	42 (30,4)
ZNS	49 (56,3)	79 (57,2)
Nebennieren	9 (10,3)	11 (8,0)
Skelett	33 (37,9)	70 (50,7)
Haut	0	0
Sonstige	32 (36,8)	38 (27,5)
<p>n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N.</p> <p>N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm</p> <p>% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen</p> <p>n.z.: nicht zutreffend</p> <p>Quelle: [86]</p>		

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Flatiron Health Datenbank Population: Demographische, allgemeine und Krankheitscharakteristika

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Platinbasierte Kombinationschemotherapie</b>	<b>Docetaxel / Pemetrexed</b>
N	29	17
<b>Alter [Jahre]</b>		
Mittelwert	55,03	58,94
SD	11,91	12,72
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>		
< 65	20 (69,0)	9 (52,9)
≥ 65	9 (31,0)	8 (47,1)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>		
Männlich	15 (51,7)	6 (35,3)
Weiblich	14 (48,3)	11 (64,7)
<b>Ethn. Zugehörigkeit (Rasse) (Anzahl [%])</b>		
Kaukasisch	17 (58,6)	11 (64,7)
Andere	8 (27,6)	3 (17,6)
Keine Angabe	4 (13,8)	3 (17,6)
<b>ECOG-PS bei Baseline (Anzahl [%])</b>		
0	3 (10,3)	2 (11,8)
1	3 (10,3)	4 (23,5)
2	4 (13,8)	4 (23,5)
Keine Angabe	19 (65,5)	7 (41,2)
<b>Raucherstatus bei Screening (Anzahl [%])</b>		
Raucher	14 (48,3)	10 (58,8)
Nichtraucher	15 (51,7)	7 (41,2)
<b>Stadium der Erkrankung bei erster Diagnose (Anzahl [%])</b>		
I	1 (3,4)	0
IA	1 (3,4)	1 (5,9)
IIIA	0	1 (5,9)
IIIB	3 (10,3)	1 (5,9)
IV	24 (82,8)	14 (82,4)
<b>Histologie (Anzahl [%])</b>		
Nicht- Plattenepithelkarzinom	24 (82,8)	14 (82,4)
NOS-NSCLC	4 (13,8)	2 (11,8)
Plattenepithel- karzinom	1 (3,4)	1 (5,9)

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Platinbasierte Kombinationschemotherapie</b>	<b>Docetaxel / Pemetrexed</b>
N	29	17
Adenokarzinom	23 (79,3)	14 (82,4)
Großzelliges Bronchialkarzinom	1 (3,4)	0
Unbekannt	5 (17,2)	3 (17,6)
<b>ZNS-Läsionen bei Baseline (%)</b>		
Ja	14 (48,3)	7 (41,2)
Nein	15 (51,7)	10 (58,8)
<b>Strahlentherapie bei Baseline (Anzahl [%])</b>		
Ja	11 (37,9)	7 (41,2)
Nein	18 (62,1)	10 (58,8)
<b>Vorangegangene Chemotherapie zu Dokumentationsbeginn</b>		
Ja	0	17 (100)
Nein	29 (100)	0
<b>Maximale Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (Anzahl [%])</b>		
1	24 (82,8)	0
2	5 (17,2)	8 (47,1)
3	0	7 (41,2)
4	0	2 (11,8)
<b>Tage mit Crizotinib-Vorbehandlung zu Dokumentationsbeginn</b>		
Mittelwert	77,59	156,82
SD	243,11	211,56
<b>Tage mit Crizotinib-Vorbehandlung</b>		
Mittelwert	239,79	273,24
SD	251,25	268,81
n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N; N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm; % Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen		
Quelle: [16]		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus PROFILE 1014

<b>Studie</b>	<b>PROFILE 1014</b> <b>Platinbasierte Kombinationschemotherapie N = 171</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	
Median (Min - Max)	54 (19 - 78)
<b>Jahre: n (%)</b>	
< 45	44 (25,7)
45 < 55	46 (26,9)
55 < 65	49 (28,7)
≥ 65	32 (18,7)
<b>Geschlecht: n (%)</b>	
Männlich	63 (36,8)
Weiblich	108 (63,2)
<b>Region: n (%)a</b>	
Europa	66 (38,6)
Nordamerika	13 (7,6)
Asien	73 (42,7)
Andere	17 (9,9)
<b>Ethnie: n (%)</b>	
Weißer	85 (49,7)
Schwarze	4 (2,3)
Asiaten	80 (46,8)
Andere	2 (1,2)
<b>Screening ECOG-PS: n (%)</b>	
0-1	163 (95,3)
2	8 (4,7)
nicht bekannt	0 (0,0)
<b>Raucherstatus: n (%)</b>	
Nieraucher	112 (65,5)
Raucher	5 (2,9)
Frühere Raucher	54 (31,6)
<b>Histologie: n (%)</b>	
Adenokarzinom	159 (93,0)
Großzelliges Karzinom	8 (4,7)
Adenosquamöses Karzinom	1 (<1,0)
Andere	3 (1,8)

Studie	<b>PROFILE 1014</b> <b>Platinbasierte Kombinationschemotherapie N = 171</b>
<b>Erkrankungsstadium: n (%)</b>	
Lokal fortgeschrittenes <i>NSCLC</i>	3 (1,8)
Metastasiertes <i>NSCLC</i>	168 (98,2)
<b>Hirnmetastasen: n (%)</b>	
Ja	47 (27)
Nein	124 (72,5)
a Die Verteilung des Merkmals Region liegt nur für die Safety Population vor (n = 171 vs. n = 169) Quelle: Auszüge aus dem Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Crizotinib (XALKORI®) [9]	

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika –weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus ASCEND-5

Studie	ASCEND-5	
	Ceritinib	Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed)
<b>N</b>	115	116
<b>Alter (in Jahren)</b>		
Mittelwert	53,1	54,4
SD	11,96	11,91
Median	54,0	54,0
Spannweite	30 – 77	28 – 84
<b>Alter nach Kategorie (n, %)</b>		
< 65	89 (77,4)	89 (76,7)
≥ 65	26 (22,6)	27 (23,3)
<b>Geschlecht (n, %)</b>		
Weiblich	68 (59,1)	61 (52,6)
Männlich	47 (40,9)	55 (47,4)
<b>Hautfarbe (n, %)</b>		
Kaukasisch	81 (70,4)	68 (58,6)
Asiatisch	30 (26,1)	38 (32,8)
Schwarz	0 (0,0)	1 (0,9)
Andere	2 (1,7)	5 (4,3)
Fehlt	2 (1,7)	5 (4,3)
<b>Raucherstatus (n, %)</b>		
Nie-Raucher	71 (61,7)	61 (52,6)
Ex-Raucher	39 (33,9)	51 (44,0)
Raucher	4 (3,5)	1 (0,9)
Fehlt	1 (0,9)	3 (2,6)
<b>ECOG-Performance-Status (n, %)</b>		
0	56 (48,7)	51 (44,0)
1	50 (43,5)	60 (51,7)
2	9 (7,8)	5 (4,3)
<p>n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N.  N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm  % Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.  n.z.: nicht zutreffend  Quelle: Auszüge aus dem Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Ceritinib (Zykadia®) [8]</p>		

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika der Patienten –weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien aus ASCEND-5

Studie	ASCEND-5	
	Ceritinib	Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed)
N	115	116
<b>Krankheitsstadium (n, %)</b>		
IIIB	1 (0,9)	1 (0,9)
IV	114 (99,1)	115 (99,1)
<b>Histologie (n, %)</b>		
Adenokarzinom	111 (96,5)	113 (97,4)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	2 (1,7)
Andere	4 (3,5)	3 (2,6)
<b>Lokalisation von Metastasen n (%)</b>		
Gehirn	65 (56,5)	69 (59,5)
Leber	44 (38,3)	38 (32,8)
Lunge	115 (100)	155 (99,1)
Knochen	62 (53,9)	59 (50,9)
Pleura	40 (34,8)	41 (35,3)
Lymphknoten	59 (51,3)	62 (53,4)
<b>Zahl der Vorbehandlungen (n, %)</b>		
1	1 (0,9) <sup>a</sup>	0 (0,0)
2	98 (85,2)	95 (81,9)
3	15 (13,0)	18 (15,5)
≥ 3	0 (0,0)	3 (2,6)
<p>a: ein Patient hatte keine vorangegangene Chemotherapie erhalten (Protokollverletzung)  n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N.  N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm.  % Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.  n.z.: nicht zutreffend  Quelle: Auszüge aus dem Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Ceritinib (Zykadia®) [8]</p>		

*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.*

**Studienbeschreibung - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel****NP28761-Studie [56, 83-89]**

Die Studie NP28761 ist eine offene, einarmige, internationale, multizentrische klinische Studie der Phasen I und II an erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasiertem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib waren. Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation für Alectinib gemäß Zulassung. In Phase I wurden in den USA und Kanada insgesamt 47 Patienten in unterschiedlichen Kohorten mit verschiedenen Alectinib-Dosierungen behandelt. Keiner dieser Patienten wechselte zur Weiterbehandlung in Phase II. In Phase II erhielten 87 Patienten die Dosierung von 600 mg BID, die in Phase I ermittelt worden war.

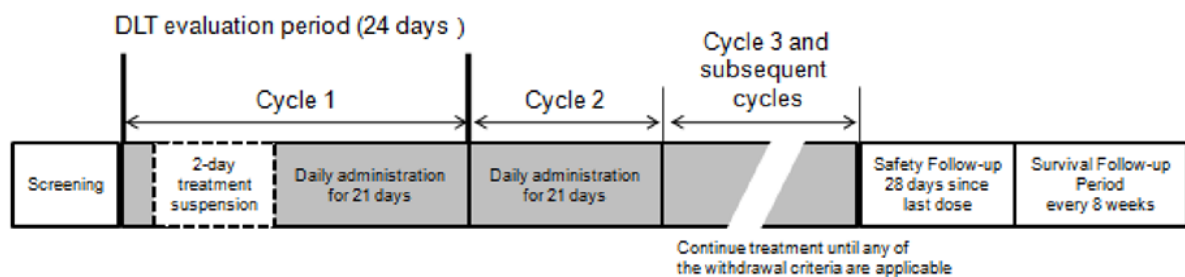


Abbildung 11: Studienablauf in Phase I der NP28761-Studie [56]

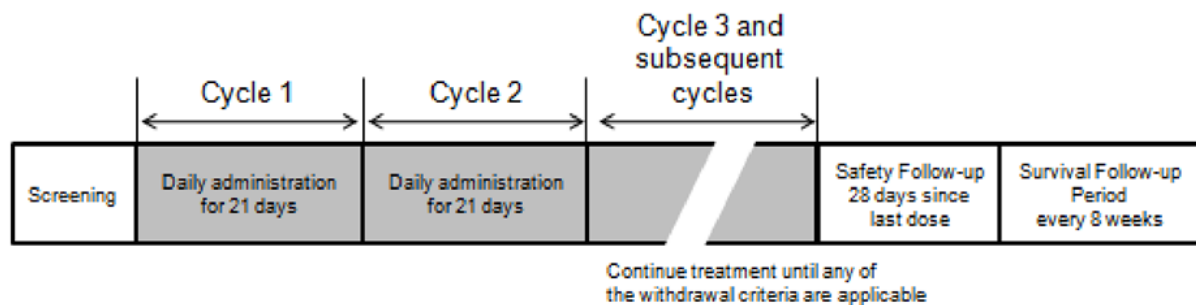


Abbildung 12: Studienablauf in Phase II der NP28761-Studie [56]



## Ein-und Ausschlusskriterien der NP28761-Studie

### *Einschlusskriterien*

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die alle der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Einverständniserklärung abgegeben
2.  $\geq 18$  Jahre
3. ECOG Performance Status  $\leq 2$
4. Lokal fortgeschrittenes (AJCC-Stadium IIIB), nicht auf kurative Therapieansätze ansprechendes oder metastasiertes (AJCC-Stadium IV) NSCLC
5. Histologisch bestätigtes NSCLC
6. ALK-Translokation, das durch eine von der US Food and Drug Administration (FDA) anerkannte Testmethode bestätigt wurde
7. Nach RECIST 1.1 definierte, messbare Erkrankung (siehe Protokollanhang F)
8. Adäquate Knochenmarksfunktion gemäß Definition mit:
  - a. Neutrophilen Granulozyten (absolut)  $\geq 1500/\mu\text{l}$
  - b. Thrombozyten  $\geq 100.000/\mu\text{l}$
  - c. Hämoglobinwert  $\geq 9,0$  g/dl
9. Adäquate Leberfunktion gemäß Definition mit:
  - a. Gesamt-Bilirubin  $\leq 2$  mg/dl
  - b. Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Alanin-Aminotransferase (ALAT)  $\leq 2,5$ -fache Obergrenze des Normalwertes ( $\times$  ULN) ( $\leq 5 \times$  ULN bei Patienten mit Lebermetastasen)
10. Adäquate Nierenfunktion gemäß Definition mit:
  - a. Serumkreatinin  $\leq 2 \times$  ULN
  - b. Berechnete Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min (nach Cockcroft-und-Gault, Protokollanhang H)
11. Bei Frauen, die nicht postmenopausal (12 Monate Amenorrhö) oder operativ steril waren (ohne Ovarien und/oder Uterus): Zustimmung zur Anwendung von zwei adäquaten Verhütungsmethoden, einschließlich zumindest einer Methode mit einer Fehlerquote von  $< 1$  % pro Jahr (z.B. Hormonimplantate, orale Kombinationskontrazeptiva, vasktomierter Partner), während des Behandlungszeitraums und mindestens 3 Monate lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation.
12. Bei Männern: Zustimmung zur Anwendung einer Barriere-Verhütungsmethode während des Behandlungszeitraums und mindestens 80 Tage lang nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

13. Bei gebärfähigen Frauen: innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Studienmedikation ein negatives Serum- oder Urin-Schwangerschaftstestergebnis.
14. Bereitschaft und Fähigkeit, die geplanten Arztbesuche, Behandlungspläne, Labortests und sonstigen Studienverfahren einzuhalten.

#### *Spezifische Einschlusskriterien für Phase I*

15. Unter Crizotinib-Behandlung progredientes NSCLC.

#### *Spezifische Einschlusskriterien für Phase II*

16. Unter Crizotinib-Behandlung progredientes NSCLC und eine mindestens einwöchige Wash-out-Phase zwischen der letzten Crizotinib-Dosis und der ersten Alectinib-Dosis.
17. Zur Genom-Sequenzierung musste verfügbares archivierte Tumorgewebe aus einer Biopsie nach der Crizotinib-Behandlung bereitgestellt werden. Stand dies nicht zur Verfügung, wurde nachdrücklich empfohlen, eine optionale Biopsie nach der Crizotinib-Behandlung vorzunehmen.

#### *Ausschlusskriterien*

Jeder der folgenden Gründe führte zum Studienausschluss der Patienten:

18. Anamnese mit Hypersensibilitätsreaktion auf einen Inhaltsstoff der Alectinib-Formulierung (Laktose-Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Natriumstärkeglukolat, Hydroxypropyl-Zellulose, Natriumlaurylsulfat (SLS), Magnesiumstearat)
19. Zytotoxische Chemotherapie innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Vortherapie vor Beginn der Studienmedikation, je nachdem, was kürzer war
20. Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienmedikation
21. Vorherige Therapie mit einem anderen ALK-Inhibitor als Crizotinib. Zwischen der letzten Crizotinib- und der ersten Alectinib-Dosis war ein mindestens einwöchiger Wash-out-Zeitraum erforderlich.
22. Keine Erholung von unerwünschten Ereignissen (AE) oder hämatologischen und/oder biochemischen Toxizitäten aus vorherigen Behandlungen, und zwar bis zum Grad 1 oder weniger laut den CTCAE-Kriterien des US-Krebsinstituts National Cancer Institute, Ausgabe 4 (NCI – CTCAE v4.0), mit Ausnahme von Alopezie.
23. Symptomatische oder behandlungsbedürftige zerebrale oder leptomeningeale Metastasen. Die Patienten wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:
  - a. Patienten, die zuvor mit Ganzhirnbestrahlung (WBRT) oder „Gamma-Knife“-Radiochirurgie behandelt worden waren, mussten die Behandlung beendet und die diesbezügliche Corticosteroid-Einnahme vor  $\geq 2$  Wochen abgebrochen haben. Jegliche Anzeichen und/oder Symptome von Hirnmetastasen mussten

- mindestens 2 Wochen lang vor der ersten Einnahme einer Alectinib-Dosis stabil sein.
- b. Patienten, die zuvor nicht mit WBRT oder Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt wurden, mussten vor der Einnahme der ersten Alectinib-Dosis seit  $\geq 2$  Wochen ohne Steroidbehandlung gegen Hirnmetastasen frei von neurologischen Symptomen und klinisch stabil sein. Patienten, die vorher nicht mit WBRT oder Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt wurden und nicht asymptomatisch waren, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Allerdings konnten sie nach Abschluss der WBRT oder Gamma-Knife-Behandlung erneut voruntersucht werden. Sie mussten die diesbezügliche Corticosteroid-Einnahme vor  $\geq 2$  Wochen beendet haben und alle Symptome mussten vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation ohne Anzeichen einer Verschlechterung stabil sein.
24. Anamnese mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten, Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder höher, instabile Angina pectoris, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen oder Familienanamnese mit plötzlichen Todesfällen aufgrund von Herzproblemen (siehe Protokollanhang E)
25. Frühere oder aktive Infektion mit HI-Virus, Hepatitis B- oder Hepatitis C-Virus
26. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Studienmedikation. Resektion von zerebralen Metastasen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Einnahme der Studienmedikation. Das Einsetzen eines intravenösen Ports wurde nicht als größerer chirurgischer Eingriff angesehen.
27. Klinisch signifikante Magen-Darm-Anomalien, die die Absorption des Arzneimittels beeinträchtigen würden, wie Malabsorptionssyndrom oder größere Resektion von Dünndarm oder Magen.
28. Nicht kontrollierte, interkurrente Erkrankung oder psychiatrische Erkrankung/soziale Situationen, die die Einhaltung der Studienanforderungen einschränken würde
29. Aktuelle Teilnahme an einem Rehabilitations- oder Behandlungsprogramm gegen Alkohol- oder Drogensucht
30. Andere maligne Tumoren in der Anamnese, es sei denn, dass der Patient seit 3 Jahren keine Krankheitsanzeichen aufwies. Personen mit folgenden Krebsarten konnten teilnehmen, wenn sie in den letzten 3 Jahren diagnostiziert und behandelt wurden: Jegliches in situ-Karzinom sowie Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut
31. Schwangere oder stillende Frauen
32. Baseline-korrigiertes QT-Intervall ( $QT_c$ )  $> 470$  ms oder symptomatische Bradykardie  $< 45$  Schläge pro Minute zu Studienbeginn
33. Verabreichung starker/wirksamer Zytochrom-P450-3A-(CYP3A) Hemmer oder – Induktoren in den letzten 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation(en) und unter Studienthera-

pie (siehe Protokollanhang B), ausgenommen orale Corticosteroide bis zu 20 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag, oder von Wirkstoffen mit potenziellen QT-Verlängerungseffekten in den letzten 14 Tagen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation(en) und unter Studientherapie.

#### *Spezifische Ausschlusskriterien für Phase I*

#### 34. Cholecystektomie

### **Endpunkte**

Ziel des Phase I-Teils der Studie war die Bestimmung der optimalen Dosis für die Phase II. Aus diesem Grund standen als Endpunkte Sicherheitsaspekte im Vordergrund, insbesondere Dosis limitierende Toxizitäten. Zudem wurden Pharmakokinetik und Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate und Ansprechdauer) evaluiert.

Für die Phase II-Studie war der primäre Endpunkt die objektive Ansprechrate (beurteilt durch IRC). Als sekundäre Endpunkte wurden die objektive Ansprechrate (nach Prüfarztbeurteilung), die Krankheitskontrollrate, die Ansprechdauer, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, das Ansprechen im Zentralnervensystem (Ansprechrate, Ansprechdauer, Krankheitsprogression), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13) sowie die Sicherheit untersucht.

### **Dosierungen**

Die Patienten nahmen Alectinib zweimal täglich oral ein, durchgehend von Tag 1 bis Tag 21 jedes Behandlungszyklus. Spezifische Dosierungs- und Verabreichungskriterien für die Phasen I und II der Studie NP28761 werden im Folgenden dargestellt.

In Phase I der Studie NP28761 wurde Alectinib gemäß eines modifizierten 3+3-Dosisescalationsschemas verabreicht. Jeder Patient erhielt zuerst Alectinib als Einzeldosis an Tag -3 von Zyklus 1, um das komplette Einzeldosis-PK-Profil zu charakterisieren. Nach einer 2-tägigen Wash-out-Phase nahm dann jeder Patient Alectinib zweimal täglich als Dauerdosierung ein, beginnend an Tag 1 von Zyklus 1.

In Phase II erhielten die Patienten von Tag 1 des Zyklus 1 an Alectinib in nicht-nüchternem Zustand in der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 600 mg. In Phase II wurden Kapseln mit 150 mg Wirkstoff eingesetzt.

#### *Dosierungsschema*

Alectinib wurde in der ersten Kohorte (600 mg/Tag, d.h. 300 mg BID) der Studie NP28761 nüchtern verabreicht, da in einer anderen Studie gezeigt worden war, dass diese Dosierung ohne dosislimitierende Toxizität gut toleriert wurde. Die Dosis wurde auf Basis von Sicherheits- und Pharmakokinetik-Daten gesteigert, um die für die Phase II empfohlene Dosis zu bestimmen. Nach Abschluss der Kohorte 1 erhielten die Patienten in den anschließenden Do-

siskohorten Alectinib (zweimal täglich) im nicht-nüchternen Zustand, um die Bioverfügbarkeit zu maximieren und die gastrointestinale Verträglichkeit zu erhalten.

### Analysepopulationen

Die *Population, für die das Ansprechen beurteilt wird* (Response evaluable population), besteht aus Patienten, deren Erkrankung zu Studienbeginn messbar war, von denen zu Studienbeginn eine Tumorbeurteilung vorlag und die mindestens eine Dosis Alectinib erhalten hatten. Die Population wird für die Analyse des primären Endpunktes ORR sowie für weitere Endpunkte des Tumoransprechens (DCR und DOR) herangezogen. Die Population wurde einmal über IRC-Assessment und einmal über Prüfarztbewertung definiert. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse unterschieden sich IRC und Prüfarzte in ihrer Bewertung, welche Patienten eine messbare Erkrankung haben, um 18 Patienten. Das IRC betrachtete diese Patienten nicht als Patienten mit messbarer Erkrankung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, dessen Ergebnisse im vorliegenden Dossier dargestellt werden (Datenschnitt 2016), wurden 20 Patienten nach erneuter Bewertung durch das IRC abweichend von der Prüfarztbeurteilung nicht als Patienten mit messbarer Erkrankung bewertet. [84]

Die *Sicherheitspopulation* besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten haben. Diese Population wird für die Analysen zu Sicherheitsendpunkten sowie für Wirksamkeitendpunkte herangezogen, die nicht auf einem Tumoransprechen basieren, z.B. Time-to-event Analysen (OS, PFS).

Die *Pharmakokinetik-Population* besteht aus allen Patienten, die eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten haben und von denen mindestens eine PK-Probe nach Studienbeginn verfügbar ist.

Die *EKG-Population*, die als Basis für alle QT-Analysen herangezogen wird, besteht aus denjenigen Patienten, für die alle der folgenden Kriterien zutreffen:

1. Mindestens eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten
2. Mindestens ein auswertbares zentrales EKG vor Beginn der Studienmedikation
3. Mindestens ein auswertbares zentrales EKG im Verlauf der Behandlung zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt nach Studienbeginn

Tabelle 4-48: Zusammensetzung der Analysepopulationen in der NP28761-Studie [56]

Population	Phase I		Phase II
	Alle Patienten	Patienten mit Alec- tinib 600 mg BID	Alle Patienten
Sicherheitspopulation	n = 47 (100,0 %)	n = 13 (100,0 %)	n = 87 (100,0 %)
Population, für die das Ansprechen beurteilt wird	n = 47 (100,0 %)	n = 13 (100,0 %)	IRC: n = 69 (79,3 %)*
			Prüfarzt: n = 87 (100,0 %)
Pharmakokinetik-Population	n = 47 (100,0 %)	n = 13 (100,0 %)	n = 87 (100,0 %)
EKG-Population	n = 47 (100,0 %)	n = 13 (100,0 %)	n = 84 (96,6 %)
*Primäranalyse 2014. In den nachfolgenden Datenschnitten bewertete das IRC n = 67 Patienten als Patienten mit messbarer Erkrankung [84]			

## Datenschnitte

Der Datenschnitt für die Primäranalyse war am 24.10.2014. Weitere Datenschnitte erfolgten am 27.04.2015 (90 Tage Update zur Verträglichkeit; FDA) sowie am 22.01.2016 (Update zu Wirksamkeit und Verträglichkeit; EMA). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22.01.2016 dargestellt.

## Patientenfluss

### Phase I

Für die Phase I der Studie wurden insgesamt 58 Patienten gescreent. Davon wurden 47 Patienten in die Studie eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis Alectinib. Sie wurden in Kohorten mit 7 verschiedenen Dosierungen aufgeteilt und behandelt. Die häufigsten Gründe für einen Ausschluss aus der Studie waren behandlungsbedürftige oder symptomatische Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen (bei 3 Patienten). Ein Patient wurde in die Studie aufgenommen, aber am Tag (-4) vor der ersten Gabe der Medikation aufgrund von symptomatischen Hirnmetastasen wieder aus der Studie ausgeschlossen und erhielt daher keine Medikation.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes am 22.01.2016 waren 9 von 47 Patienten (19,1 %) noch in Behandlung, 38 Patienten (80,9 %) hatten die Behandlung beendet, meist aufgrund von unzureichendem Ansprechen. Kein Patient wechselte zur Weiterbehandlung in Phase II.

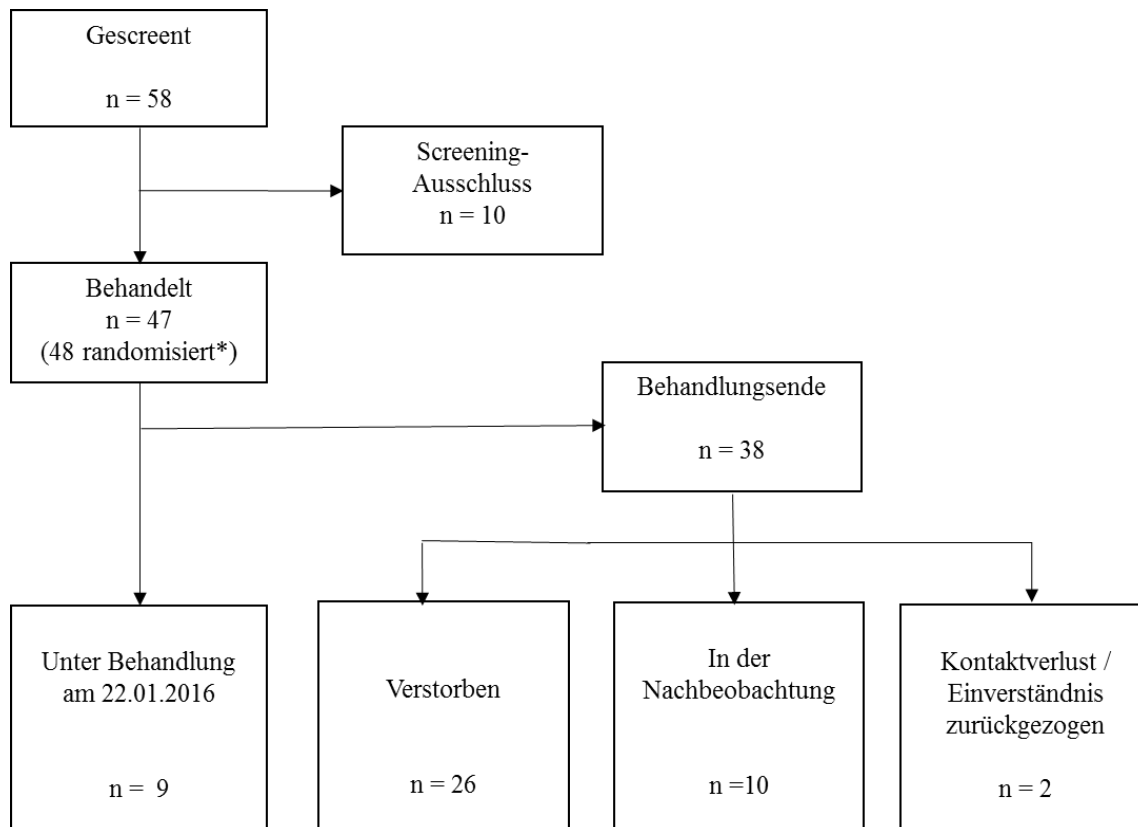


Abbildung 13: Patientenfluss in der Phase I der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016), \*nur 47 Patienten erhielten eine Dosis Alectinib [88]

### Phase II

Für die Phase II wurden insgesamt 125 Patienten gescreent. Davon wurden 87 Patienten in die Studie eingeschlossen und erhielten mindestens eine Dosis Alectinib 600 mg. Die häufigsten Ausschlussgründe waren eine nicht ausreichende Nierenfunktion, negative Tests auf ALK-Translokation und symptomatische oder behandlungsbedürftige Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22.01.2016 befanden sich noch 27 der 87 Patienten (31,0 %) in Behandlung, 36 von 87 (41,4 %) Patienten verstarben (siehe Abbildung 14).

Die mediane Behandlungsdauer in Phase II betrug zum Datenschnitt (22.01.2016) 47,9 Wochen (3,0 – 124,4). Der untere Wert erklärt sich aus einem frühen Todesfall. [85]

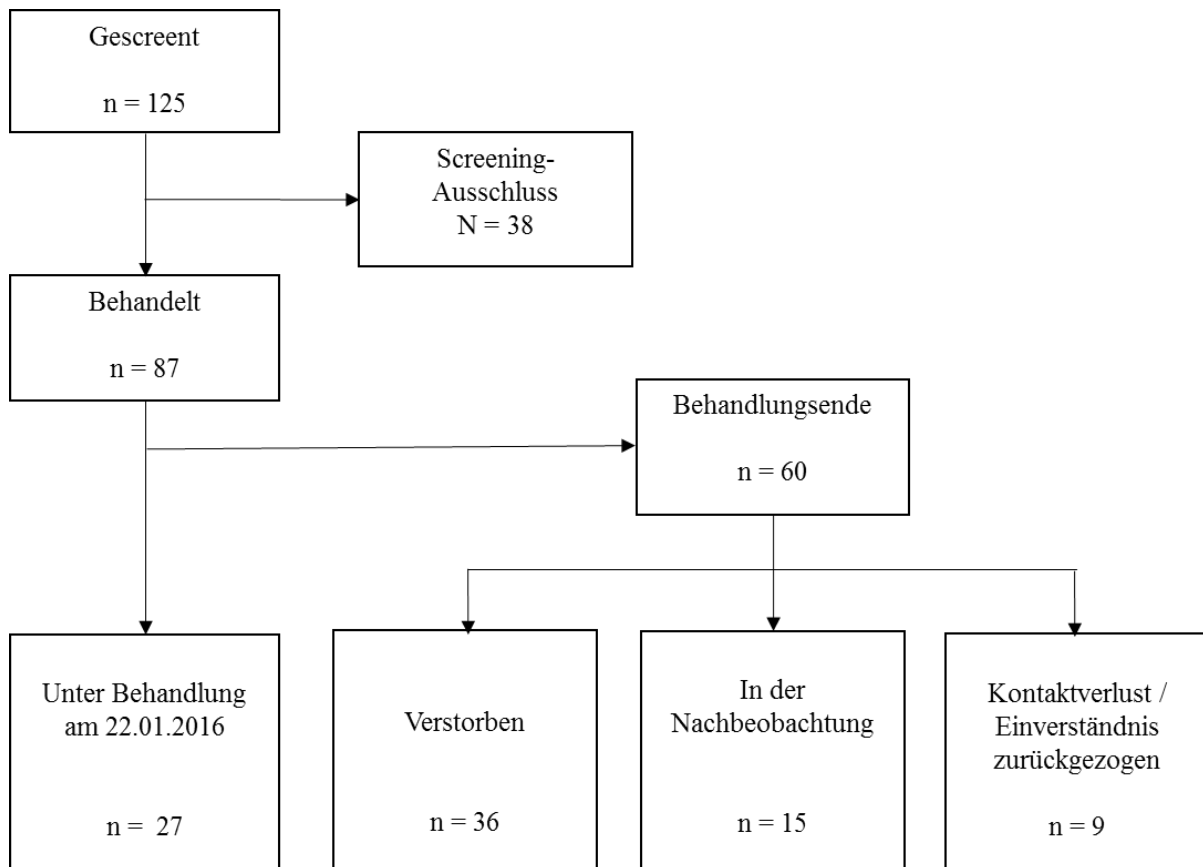


Abbildung 14: Patientenfluss in der Phase II der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016) [88]

Die Gründe für die Studienabbrüche sind in Tabelle 4-49 aufgelistet.



Tabelle 4-49: Gründe für den Studienabbruch in der NP28761-Studie (Datenschnitt vom 22.01.2016)

Abbruchgrund	Phase I		Phase II
	Patienten mit Alectinib 600 mg BID: N = 13	Patienten mit Alectinib in anderen Dosierungen: N = 34	Alle Patienten: N = 87
Studienabbruch insgesamt	10 (76,9 %)	28 (82,4 %)	60 (69,0 %)
UE	0	0	2 (2,3 %)
Tod	1 (7,7 %)	0	4 (4,6 %)
Unzureichende therapeutische Wirkung	9 (69,2 %)	28 (82,4 %)	46 (52,9 %)
Krankheitsprogression	0	0	0
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0
Sonstige Gründe	0	0	3 (3,4 %)
Entscheidung des Patienten	0	0	5 (5,7 %)
Quelle: [85, 86]			

### Stichprobenumfang

Für Phase I wurde keine statistische Hypothese definiert und keine Fallzahlplanung vorgenommen. Die Gesamtgröße der Stichprobe wurde im Rahmen der Protokollentwicklung mehrmals geändert. In der Protokoll-Version 7 war der Einschluss von insgesamt 36 Patienten geplant. Weitere Patienten konnten über die geplante Anzahl hinaus zur besseren Charakterisierung von Sicherheit und PK aufgenommen werden.

#### *Phase II Primäranalyse*

Primärer Endpunkt der Studie ist die ORR nach RECIST und nach IRC. Die folgenden Hypothesen wurden auf einem zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau in der Population, für die das Ansprechen beurteilt wird, getestet:

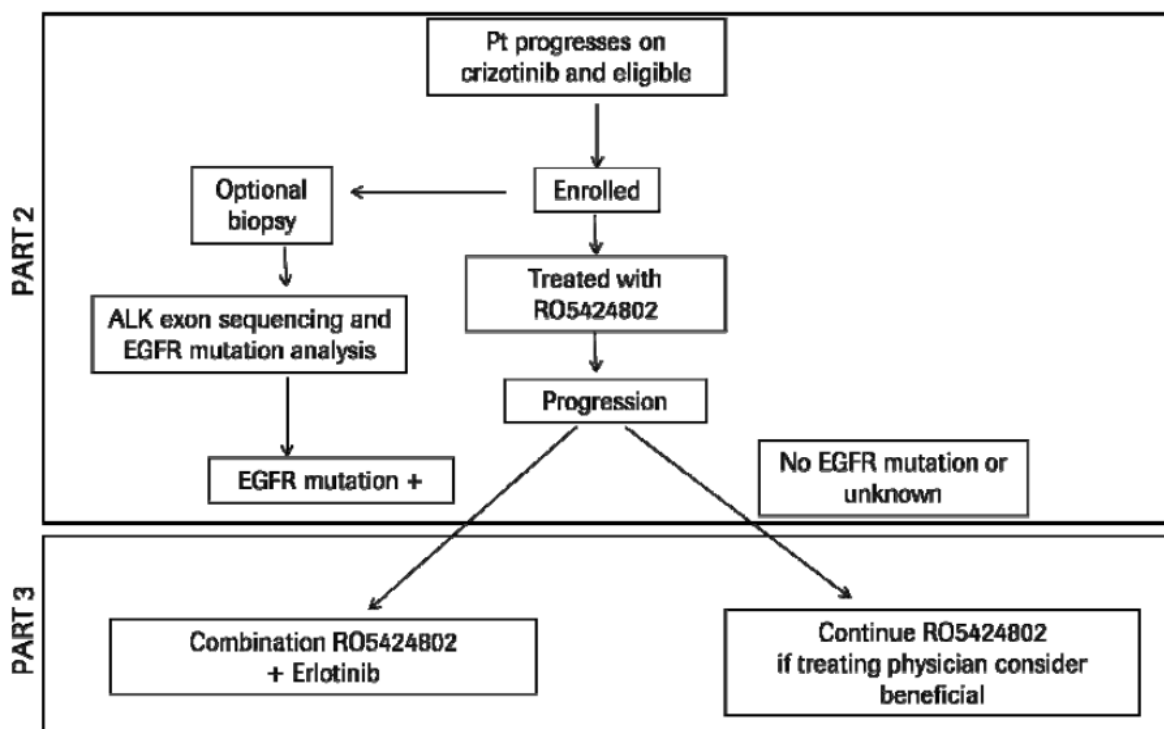
$H_0$ : ORR = 35 % versus  $H_1$ : ORR  $\neq$  35 %

Daraus ergab sich ein Stichprobenumfang von 85 Patienten. Dies ermöglichte es, anhand des Punktschätzers der ORR ein klinisch relevantes Ansprechen zu zeigen und damit die Nullhypothese (ORR = 35 %) abzulehnen. Weitere Details sind im SAP zu finden. Die Hauptanalyse, die im vorliegenden Dossier dargestellt wird, sollte durchgeführt werden, sobald alle in Phase II aufgenommenen Patienten mindestens 12 Wochen lang beobachtet worden waren. Zu diesem Zeitpunkt waren zwei Tumorbeurteilungen durchgeführt worden, so dass jede beobachtete CR oder PR bestätigt werden konnte, sofern die Patienten keinen Rückfall erlitten, starben oder die Studie vorzeitig verließen.

**NP28673-Studie[55, 83-86, 88-90]**

Die Studie NP28673 ist eine offene, einarmige, internationale, multizentrische klinische Studie der Phasen I und II an erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem (AJCC-Stadium IIIB), nicht kurativ behandelbarem oder metastasiertem (AJCC-Stadium IV) ALK-positivem NSCLC, die progredient unter der Therapie mit Crizotinib sind. Die Studienpopulation entspricht der Zielpopulation für Alectinib gemäß Zulassung.

Die Studie bestand aus drei Teilen und wurde in Europa, den USA und Ostasien (Südkorea, Taiwan, Singapur) durchgeführt. In Phase I nahmen 6 Patienten an der ersten Stufe der Dosisfindung teil (Teil 1). Da neue Daten aus der Studie NP28761 die in dieser Phase gegebene Dosierung bestätigten, wurde dieser Teil der Studie vorzeitig beendet und alle Patienten gingen direkt zur Weiterbehandlung in Phase II über, die aus Teil 2 und Teil 3 bestand. In Teil 2 der Studie wurden 138 Patienten bis zum Progress, Tod oder einem Abbruch der Studie mit Alectinib behandelt. In Teil 3 konnten die Patienten nach Progression mit Alectinib weiterbehandelt werden, bei Vorliegen einer EGFR-Mutation auch in Kombination mit Erlotinib. Von den 138 Patienten aus Teil 2 erhielten in Teil 3 insgesamt 43 Patienten nach Krankheitsprogression Alectinib. Kein Patient erhielt zusätzlich zu Alectinib auch Erlotinib. [86]



ALK = anaplastic lymphoma kinase; EGFR = epidermal growth factor receptor; Pt = patient; RO5424802 = alectinib

Abbildung 15: Studiendesign (Teil 2 und 3) der NP28673-Studie [55]

## Ein-und Ausschlusskriterien der NP28673-Studie

### *Einschlusskriterien*

Patienten konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten:

1. Lokal fortgeschrittenes (AJCC-Stadium IIIB), nicht durch kurative Therapieansätze behandelbares oder metastasiertes (AJCC-Stadium IV) NSCLC
2. Männlich oder weiblich,  $\geq 18$  Jahre alt
3. Lebenserwartung nach Ansicht des Prüfarztes von mindestens 12 Wochen
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 bis 2
5. Histologisch bestätigtes NSCLC
6. Dokumentierte ALK-Translokation gemäß einem von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Test
7. Vorherige Behandlung mit Crizotinib und Progression gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 mit einem mindestens einwöchigen Abstand zwischen der letzten Dosis Crizotinib und der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Patienten konnten entweder nicht mit Chemotherapie vorbehandelt sein oder mindestens eine platinbasierte Chemotherapie für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben.
8. Angemessene hämatologische Funktion:
  - Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$
  - Neutrophile Granulozytenzahl  $\geq 1.500/\mu l$
  - Hämoglobin  $\geq 9$  g/dl
9. Angemessene Leberfunktion:
  - ALAT und ASAT  $\leq 2,5 \times$  Obergrenze des Normalwertes (ULN) ( $\leq 5 \times$  ULN für Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen)
  - Bilirubin  $\leq 2$  mg/dl
10. Angemessene Nierenfunktion:
  - Serumkreatinin  $\leq 2 \times$  ULN und berechnete Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min (Formel nach Cockcroft und Gault)
11. Genesung von den Folgen jeglicher größerer Operationen oder signifikanten traumatischen Verletzungen mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation
12. Patienten mit Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen wurden zur Studienteilnahme zugelassen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:
  - Patienten, die zuvor mit Ganzhirnbestrahlung (WBRT) oder Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt worden waren, mussten die Behandlung abgeschlossen

und die Einnahme von Corticosteroiden für diese Indikation seit  $\geq 2$  Wochen beendet haben, und alle Anzeichen und/oder Symptome von Hirnmetastasen mussten seit mindestens 2 Wochen stabil sein.

- Patienten, die nicht mit WBRT oder Gamma-Knife-Radiochirurgie behandelt worden waren, mussten mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation ohne Steroidgabe gegen Hirnmetastasen symptomfrei und ohne neurologische Anzeichen und klinisch stabil sein. Patienten, die nicht zuvor mit WBRT oder Gamma Knife behandelt worden waren und symptomatisch waren, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Allerdings konnten sie nach Abschluss der WBRT oder Gamma-Knife-Behandlung erneut voruntersucht werden. Sie mussten die Einnahme von Corticosteroiden für diese Indikation seit  $\geq 2$  Wochen beendet haben, und alle Symptome mussten mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation stabil ohne Verschlechterung gewesen sein.

13. Messbare Erkrankung (nach RECIST v1.1) vor der ersten Dosis der Studienmedikation
14. Negativer Blut-Schwangerschaftstest innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Einnahme bei Frauen vor den Wechseljahren. Frauen konnten aufgenommen werden, wenn sie entweder chirurgisch steril oder seit  $\geq 1$  Jahr in der Menopause waren
15. Bei Frauen, die nicht post-menopausal (12 Monate Amenorrhö) oder chirurgisch steril waren (Entfernung der Eierstöcke und/oder der Gebärmutter): Zustimmung, während der Behandlungszeit und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation zwei angemessene Verhütungsmethoden zu praktizieren, davon mindestens eine mit einer Fehlerquote von  $< 1$  % pro Jahr (z. B. hormonelle Implantate, orale Empfängnisverhütungskombinationen, Partner sterilisiert)
16. Bei Männern: Zustimmung, während der Behandlungszeit und mindestens drei Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine mechanische Empfängnisverhütungsmethode (Barriere) zu nutzen
17. Unterschriebene schriftliche vom IRB/EC genehmigte Einverständniserklärung für Patienten, die in der Lage und willig sind, ihr Einverständnis zu geben.

#### *Ausschlusskriterien*

Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:

18. Einnahme eines beliebigen anderen ALK-Hemmers zusätzlich zu Crizotinib
19. Erhalt einer früheren zytotoxischen Chemotherapie für ALK-positiven NSCLC in den letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Patienten, die Crizotinib oder andere Tyrosinkinase-Hemmer erhalten hatten, benötigten eine mindestens einwöchige Auswaschphase vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
20. Eine vorherige maligne Erkrankung in den letzten 3 Jahren (außer kurativ behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, frühem gastrointestinalem Krebs mit endoskopischer Resektion, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder einem anderen geheilten

Tumor, von dem kein Einfluss auf PFS und OS für das aktuelle NSCLC erwartet wurde)

21. Aktive oder unkontrollierte behandlungsbedürftige Infektionskrankheiten
22. NCI CTCAE (v 4.03) Grad 3 oder höhere Toxizitäten durch eine frühere Therapie, die sich nicht gebessert hatten und von welchen Auswirkungen auf die aktuelle Studienmedikation erwartet wurden
23. Frühere Organtransplantation
24. Gleichzeitige Verabreichung von anderen antitumoralen Therapien als den in dieser Studie verabreichten
25.  $QT_c > 470$  msec oder symptomatische Bradykardie  $< 45$  Schläge pro Minute zu Studienbeginn
26. Schwangere oder stillende Frauen
27. Bekannte HIV-Infektion oder AIDS-bezogene Erkrankung

## Endpunkte

Primäres Ziel der Phase I der Studie war die Bestimmung der optimalen Dosis für die Phase II. Aus diesem Grund standen als sekundäre Endpunkte Sicherheitsaspekte, insbesondere dosislimitierende Toxizitäten, und pharmakokinetische Parameter im Vordergrund.

Der primäre Endpunkt für die Phase II war die objektive Ansprechrate (IRC), sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (Prüfarztbeurteilung), die Krankheitskontrollrate, die Ansprechdauer, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, das Ansprechen im Zentralnervensystem (Ansprechrate, Ansprechdauer, Krankheitsprogression), die Sicherheit sowie pharmakokinetische Analysen.

## Dosierungen

### *Alectinib*

Alectinib wurde als Monotherapie oral mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich innerhalb von 30 Minuten nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend verabreicht. Die Patienten erhielten Alectinib in der genannten Dosis fortlaufend über 5 Zyklen (28 Tage), beginnend mit Zyklus 1, Tag 1. Wenn ein Patient die Einnahme von Alectinib vergaß, konnte die Dosis innerhalb von 4 Stunden nachgeholt werden. Waren mehr als 4 Stunden verstrichen oder erbrach der Patient die Dosis, wurde die nächste Dosis planmäßig eingenommen.

Die Auswahl der Anfangsdosis beruhte auf den vorliegenden nicht-klinischen, klinischen und pharmakokinetischen Daten. Den Daten aus Studie NP28761 zufolge war eine Dosis von 600 mg zweimal täglich sicher, ohne dass dosislimitierende Toxizitäten bei Patienten berichtet wurden. Darüber hinaus bot diese Dosierung eine systemische Exposition innerhalb des zu

erwartenden Wirksamkeitsbereichs gemäß der Prüfung der systemischen Antitumor-Aktivität. Da die für die Phase II empfohlene Dosierung bereits in der Studie NP28761 festgelegt worden war, ging die aktuelle Studie direkt zu Teil 2 über, nachdem die 600 mg-Dosis-Kohorte in Teil 1 abgeschlossen war. In Phase II erhielten alle Patienten 600 mg Alectinib zweimal täglich.

### *Erlotinib*

Bei der Verabreichung zusammen mit Alectinib musste Erlotinib 100 mg einmal täglich 1 Stunde vor der Mahlzeit verabreicht werden. Danach erfolgte die Einnahme der Mahlzeit. Alectinib wurde 30 Minuten nach dem Essen verabreicht.

Die Exposition gegenüber Erlotinib wird verstärkt, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Hemmern verabreicht wird. Nach In-vitro-Auswertung war eine potentielle CYP3A-Hemmung durch Alectinib möglich. Obwohl die Standarddosis von Erlotinib als Monotherapie für NSCLC 150 mg einmal täglich beträgt, wurde die Dosis in dieser Studie aufgrund der möglichen Wechselwirkung bei Verabreichung in Kombination mit Alectinib auf 100 mg gesenkt. Da nicht zu erwarten ist, dass Erlotinib die PK von Alectinib wesentlich verändert, sollte die Alectinib-Dosis in Teil 3 der Studie nicht geändert werden.

### **Analysepopulationen**

Die *Population, für die das Ansprechen beurteilt wird* (Response evaluable population), besteht aus Patienten, deren Erkrankung zu Studienbeginn messbar war, von denen zu Studienbeginn eine Tumorbeurteilung vorlag und die mindestens eine Dosis Alectinib erhalten hatten. Die Population wird für die Analyse des primären Endpunktes ORR sowie für weitere Endpunkte des Tumoransprechens (DCR und DOR) herangezogen. Die Population wurde einmal über IRC-Assessment und einmal über Prüfarztbewertung definiert. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse unterschieden sich IRC und Prüfarzte in ihrer Bewertung, welche Patienten der Gesamtpopulation eine messbare Erkrankung haben, um 16 Patienten. Das IRC betrachtete diese nicht als Patienten mit messbarer Erkrankung.

Die *Sicherheitspopulation* besteht aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten haben. Diese Population wird für die Analysen zu Sicherheitsendpunkten sowie für Wirksamkeitsendpunkte herangezogen, die nicht auf einem Tumoransprechen basieren, z.B. Time-to-event Analysen (OS, PFS).

Die *Pharmakokinetik-Population* besteht aus allen Patienten, die eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten haben und von denen mindestens eine PK-Probe nach Studienbeginn verfügbar ist.

Die *EKG-Population*, die als Basis für alle QT-Analysen herangezogen wird, besteht aus denjenigen Patienten, für die alle der folgenden Kriterien zutreffen:

1. Mindestens eine Dosis Alectinib in beliebiger Höhe erhalten
2. Mindestens ein auswertbares zentrales EKG vor Beginn der Studienmedikation

3. Mindestens ein auswertbares zentrales EKG im Verlauf der Behandlung zu einem beliebigen Untersuchungszeitpunkt nach Studienbeginn

Tabelle 4-50: Umfang der Analysepopulationen in der NP28673-Studie

<b>Population</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Sicherheitspopulation	N = 138 (100,0 %)
Response Evaluable Population (IRC)	N = 122 (88,4 %)
Response Evaluable Population (Prüfarzt)	N = 138 (100,0 %)
Pharmakokinetik-Population	N = 138 (100,0 %)
EKG-Population	N = 137 (99,3 %)
Quelle: [55]	

### **Datenschnitte**

Der Datenschnitt für die Primäranalyse war am 18.08.2014. Weitere Datenschnitte erfolgten am 08.01.2015 (Update zu den vom IRC bewerteten Endpunkten; FDA), am 27.04.2015 (90 Tage Update zur Verträglichkeit; FDA) und am 01.02.2016 (Update zu Wirksamkeit und Verträglichkeit, EMA). Im Dossier werden die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 01.02.2016 dargestellt.

### **Patientenfluss**

Insgesamt wurden 176 Patienten gescreent. Nach Ausschluss von 37 Patienten wurden 138 Patienten in die Studie aufgenommen und behandelt. Hauptausschlussgründe waren symptomatische Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen, Verstreichen des vorgesehenen Zeitfensters für das Screening und ein ECOG-PS > 2. Ein Patient wurde vor Einnahme der ersten Studienmedikation aufgrund unzureichender Laborwerte ausgeschlossen.

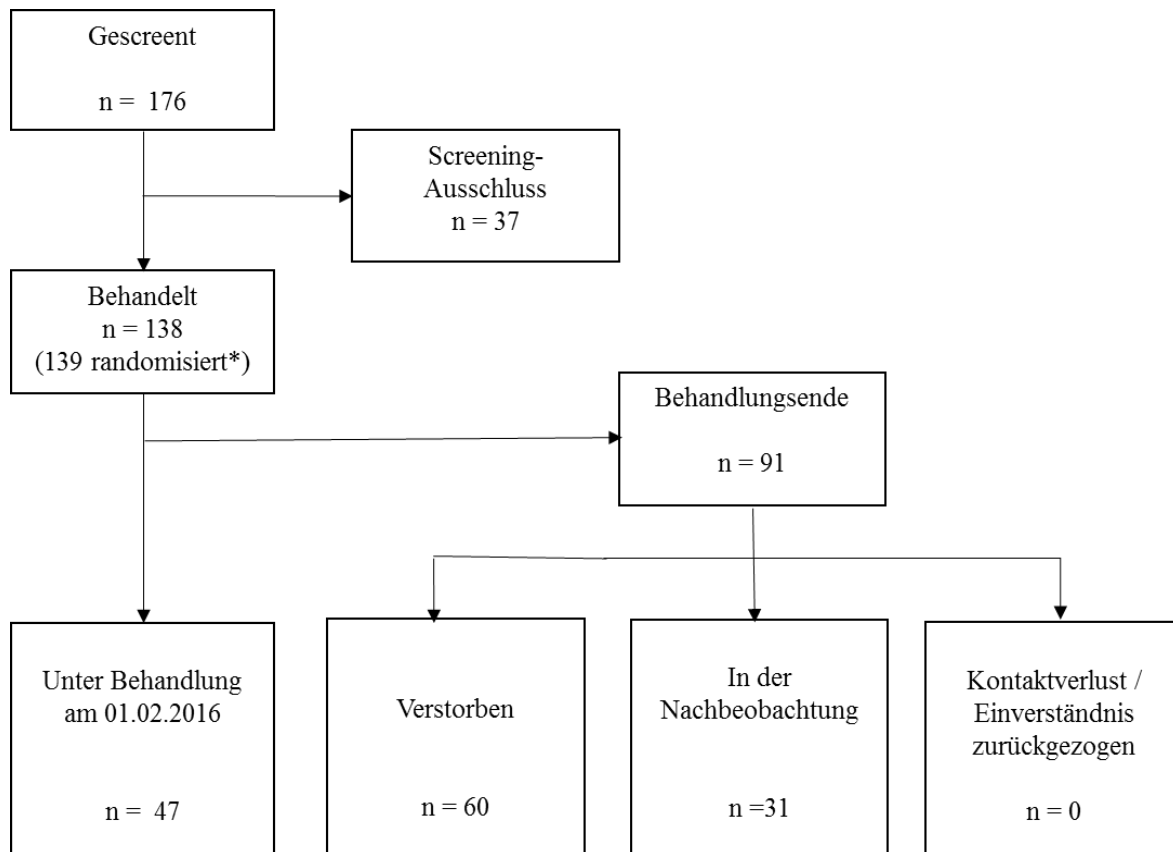


Abbildung 16: Patientenfluss der Phase II der NP28673-Studie (bestehend aus Teil 2: Behandlung bis zum Progress, Tod oder Abbruch der Studie; und Teil 3: Weiterbehandlung mit Alectinib nach Progress; \*Ein Patient war in die Studie eingeschlossen, erhielt die Studienmedikation jedoch nicht, da er an Tag 1 von Zyklus 1 aufgrund von Laborparametern außerhalb des Normbereichs wieder aus der Studie ausgeschlossen wurde), Datenschnitt vom 01.02.2016 [88]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01.02.2016 befanden sich noch 47 der 138 Patienten (34,1 %) in Behandlung, 60 von 138 (43,5 %) Patienten waren verstorben (siehe Abbildung 16).

Die mediane Behandlungsdauer zu diesem Datenschnitt betrug 51,6 Wochen (2,4-129,0 Wochen). Der untere Wert der Beobachtungsdauer erklärt sich aus einem frühen Todesfall nach 2,4 Wochen. [85]

Die Gründe für die Studienabbrüche sind in Tabelle 4-51 aufgelistet.



Tabelle 4-51: Gründe für den Studienabbruch in der NP28673-Studie (Datenschnitt vom 01.02.2016)

Abbruchgrund	Phase II
	Alle Patienten: N = 138
Studienabbruch insgesamt	91 (65,9 %)
UE	12 (8,7 %)
Tod	8 (5,8 %)
Sonstiges	1 (0,7 %)
Entscheidung des Arztes	4 (2,9 %)
Krankheitsprogression	65 (47,1 %)
Entscheidung des Patienten	1 (0,7 %)
Quelle: [85, 86]	

### Stichprobenumfang

Das primäre Ziel der Studie war die Überprüfung der folgenden Null-(H<sub>0</sub>)Hypothese gegenüber der alternativen (H<sub>1</sub>) Hypothese:

H<sub>0</sub>: ORR = 35 % versus H<sub>1</sub>: ORR ≠ 35 %.

Um die Subgruppe der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten ausreichend zu berücksichtigen, wurde ein Stichprobenumfang von 85 chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten gewählt. Dies erlaubt, die Nullhypothese (ORR = 35 %) zu verwerfen. Insgesamt waren für die Studie 130 Patienten geplant (inkl. 45 Patienten, die nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt waren). Es wurde hierarchisch getestet.

### Gepoolte Datenbasis aus NP28761 und NP28673

Die Gegenüberstellung der beiden Studien zu Alectinib zeigt, dass diese im Hinblick auf das Studiendesign und die Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten zur Aufnahme in die Studien vergleichbar sind. [91] Um eine größtmögliche Datenbasis für die Nutzenbewertung von Alectinib verwenden zu können, wurden die Daten aus beiden Studien für das vorliegende Dossier gepoolt. Dazu werden ausschließlich die Daten der Phase II von beiden Studien verwendet (siehe Darstellung zu Beginn dieses (Kapitel 4.3.2.3.2.1). Dies führt zu einer höheren Repräsentativität der Daten für das zugelassene Anwendungsgebiet, als es bei einer getrennten Berücksichtigung der Einzelstudien der Fall wäre.

Wie in Modul 3 (Kapitel 3.1) beschrieben, wird die Zielpopulation von Alectinib nach der Art ihrer Vortherapie unterschieden:

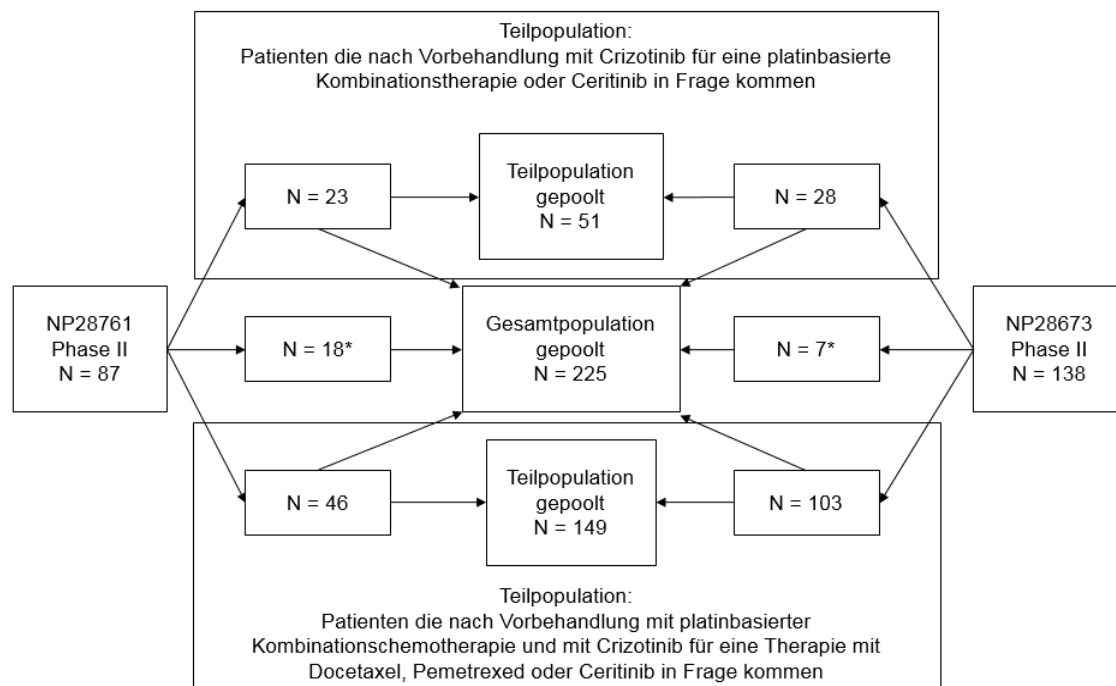
1. Für Patienten, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten hatten, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder

Ceritinib. Als platinbasierte Kombinationschemotherapie wird Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) eingesetzt. Es besteht die Möglichkeit, anstelle von Cisplatin Carboplatin zu geben (Carboplatin im Rahmen der Off-Label-Indikation: fortgeschrittenes NSCLC). Für Patienten mit einem ECOG-PS 2 kann alternativ zur platinbasierten Kombinationschemotherapie auch eine Monochemotherapie mit Vinorelbin oder Gemcitabin gegeben werden.

Für die Darstellung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation wurden aus dem Datenpool der Studien NP28761 und NP28673 die Patienten herangezogen, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten hatten. Patienten mit weiteren Vortherapien wurden für die Auswertungen in dieser Teilpopulation nicht berücksichtigt (siehe Abbildung 17).

2. Für Patienten mit mehrfacher Vortherapie setzt der G-BA voraus, dass diese zusätzlich zu Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten haben. [1] Sofern diese Patienten für eine weitere Chemotherapie in Frage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib. Für Patienten, die für eine Chemotherapie oder Ceritinib nicht in Frage kommen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC).

Für die Darstellung des Zusatznutzens wurden aus dem Datenpool der Studien NP28761 und NP28673 nur die Patienten herangezogen, die vor Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten hatten und somit für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen (siehe Abbildung 17). Da in die Studien nur Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 bis 2 eingeschlossen wurden und diese gemäß Leitlinien für eine Chemotherapie geeignet sind, liegen für Patienten, die für BSC in Frage kommen, keine Studiendaten vor. [4, 5, 92, 93]



\* Patienten, deren Vorbehandlung nicht der Vorgabe des G-BA für das Anwendungsgebiet entspricht

Abbildung 17: Patientenfluss der Teilpopulationen der Studien NP 28761 und NP28673 (eigene Darstellung) [89]

In Abbildung 17 ist der Patientenfluss aus den Studien NP28671 und NP28763 in die vom G-BA definierten Teilpopulationen dargestellt. Die Teilpopulation „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ umfasst 51 Patienten. Diese Patienten haben als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten. Der Teilpopulation „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ wurden 149 Patienten zugeordnet. Diese Patienten erhielten vor Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Rahmen ihrer Vortherapien. 18 Patienten der Studie NP28761 und 7 Patienten der Studie NP28673 haben eine Vorbehandlung erhalten, die nicht der Vorgabe des G-BA für das Anwendungsgebiet von Alectinib entspricht.

Die folgenden Tabellen enthalten die demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie die krankheitsbezogenen Charakteristika für diese beiden Teilpopulationen. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Studienergebnisse im vorliegenden Dossier nicht nur für die vom G-BA definierten Teilpopulationen (gepoolte Datenbasis aus NP28761 und NP28673), sondern zusätzlich auch nach Einzelstudien getrennt dargestellt.

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten – Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ gepoolt, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Patienten Population</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen,</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>	<b>Gepoolt<sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)</b>
<b>N</b>	51	149
<b>Alter [Jahre]</b>		
Mittelwert	51,6	52,1
SD	11,4	11,2
Median	50	53
Min-Max	35 - 79	22 - 79
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>		
< 65	44 (86,3)	132 (88,6)
≥ 65	7 (13,7)	17 (11,4)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>		
Männlich	22 (43,1)	66 (44,3)
Weiblich	29 (56,9)	83 (55,7)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse) (Anzahl [%])</b>		
Kaukasisch	36 (70,6)	108 (72,5)
Asiatisch	11 (21,6)	31 (20,8)
Andere	4 (7,8)	10 (6,7)
<b>Region (Anzahl [%])</b>		
USA	32 (62,7)	58 (38,9)
Westeuropa	11 (21,6)	62 (41,6)
Asien	5 (9,8)	24 (16,1)
Andere	3 (5,9)	5 (3,4)
<b>BMI bei Studienbeginn</b>		
n	50	148
Mittelwert	25,35	25,80
SD	5,13	5,30
Median	25,61	25,38

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen,	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)	Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)
Min-Max	16,4 - 42,5	16,7 - 45,7
<b>ECOG-PS bei Studienbeginn (Anzahl [%])</b>		
0	20 (39,2)	47 (31,5)
1	24 (47,1)	89 (59,7)
2	7 (13,7)	13 (8,7)
<b>Raucherstatus bei Screening (Anzahl [%])</b>		
Raucher	1 (2,0)	2 (1,3)
Exraucher	20 (39,2)	44 (29,5)
Nieraucher	30 (58,8)	103 (69,1)
<p>n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet wenn unterschiedlich zu N.</p> <p>N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm</p> <p>% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.</p> <p>a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673</p> <p>b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>Quelle: [86]</p>		

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische und allgemeine Charakteristika der Patienten – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Populationen

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
N	23	28	46	103	87	138	225
<b>Alter [Jahre]</b>							
Mittelwert	51,7	51,5	53,8	51,3	53,6	51,5	52,3
SD	11,4	11,6	11,5	11,1	11,5	11,1	11,3
Median	50	50,5	55	52	54	52	53
Min-Max	38 - 75	35 - 79	29 - 79	22 - 76	29 - 79	22 - 79	22 - 79
<b>Altersgruppe (Anzahl [%])</b>							
< 65	19 (82,6)	25 (89,3)	39 (84,8)	93 (90,3)	71 (81,6)	124 (89,9)	195 (86,7)
≥ 65	4 (17,4)	3 (10,7)	7 (15,2)	10 (9,7)	16 (18,4)	14 (10,1)	30 (13,3)
<b>Geschlecht (Anzahl [%])</b>							
Männlich	10 (43,5)	12 (42,9)	22 (47,8)	44 (42,7)	39 (44,8)	61 (44,2)	100 (44,4)
Weiblich	13 (56,5)	16 (57,1)	24 (52,2)	59 (57,3)	48 (55,2)	77 (55,8)	125 (55,6)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse) (Anzahl [%])</b>							
Kaukasisch	18 (78,3)	18 (64,3)	39 (84,8)	69 (67,0)	73 (83,9)	93 (67,4)	166 (73,8)
Asiatisch	3 (13,0)	8 (28,6)	4 (8,7)	27 (26,2)	7 (8,0)	36 (26,1)	43 (19,1)
Andere	2 (8,7)	2 (7,1)	3 (6,5)	7 (6,8)	7 (8,0)	9 (6,5)	16 (7,1)
<b>Region (Anzahl [%])</b>							
USA	23 (100)	9 (32,1)	46 (100)	12 (11,7)	87 (100)	23 (16,7)	110 (48,9)
Westeuropa	0	11 (39,3)	0	62 (60,2)	0	78 (56,5)	78 (34,7)
Asien	0	5 (17,9)	0	24 (23,3)	0	29 (21,0)	29 (12,9)
Andere	0	3 (10,7)	0	5 (4,9)	0	8 (5,8)	8 (3,6)
<b>BMI bei Studienbeginn</b>							
n	22	28	45	103	84	138	222
Mittelwert	24,67	25,87	26,63	25,44	26,22	25,42	25,73
SD	3,48	6,14	5,16	5,34	4,94	5,42	5,25
Median	24,69	25,95	25,7	25,16	25,5	25,2	25,31
Min-Max	16,4 - 31,6	16,8 - 42,5	17,1 - 37,2	16,7 - 45,7	16,4 - 41,5	16,7 - 45,7	16,4 - 45,7

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>ECOG-PS bei Studienbeginn (Anzahl [%])</b>							
0	9 (39,1)	11 (39,3)	15 (32,6)	32 (31,1)	30 (34,5)	44 (31,9)	74 (32,9)
1	11 (47,8)	13 (46,4)	27 (58,7)	62 (60,2)	48 (55,2)	81 (58,7)	129 (57,3)
2	3 (13,0)	4 (14,3)	4 (8,7)	9 (8,7)	9 (10,3)	13 (9,4)	22 (9,8)
<b>Raucherstatus bei Screening (Anzahl [%])</b>							
Raucher		1 (3,6)		2 (1,9)	0	3 (2,2)	3 (1,3)
Exraucher	10 (43,5)	10 (35,7)	17 (37,0)	27 (26,2)	33 (37,9)	39 (28,3)	72 (32,0)
Nieraucher	13 (56,5)	17 (60,7)	29 (63,0)	74 (71,8)	54 (62,1)	96 (69,6)	150 (66,7)
<p>n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet wenn unterschiedlich zu N.</p> <p>N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm.</p> <p>% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.</p> <p>a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>							

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)	Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)
N	51	149
<b>Stadium der Erkrankung bei erster Diagnose (Anzahl [%])</b>		
I	3 (5,9)	2 (1,3)
II	0	4 (2,7)
IIIA	1 (2,0)	9 (6,0)
IIIB	2 (3,9)	10 (6,7)
IV	45 (88,2)	124 (83,2)
<b>Aktuelles Stadium der Erkrankung (Anzahl [%])</b>		
IIIB	0	3 (2,0)
IV	51 (100,0)	146 (98,0)
<b>Histologie (Anzahl [%])</b>		
Adenokarzinom	50 (98,0)	142 (95,3)
Sonstige	1 (2,0)	7 (4,7)
<b>EGFR Mutationsstatus (Anzahl [%])</b>		
n	28	102
Positiv	0	2 (2,0)
Negativ	22 (78,6)	83 (81,4)
Nicht auswertbar	2 (7,1)	1 (1,0)
Kein valides Ergebnis	0	3 (2,9)
Nicht durchgeführt	4 (14,3)	13 (12,7)
<b>Anzahl der Vortherapien für das metastasierte NSCLC (Anzahl [%])</b>		
1	49 (96,1)	5 (3,4)*
2	2 (3,9)*	42 (28,2)
≥ 3	n.z.	102 (68,5)
<b>Vorangegangene ZNS-Strahlentherapie (Anzahl [%])</b>		
n	18	75



<b>Patienten Population</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>	<b>Gepoolt<sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)</b>
≤ 4 Wochen vor Alec- tinib	2 (11,1)	4 (5,3)
> 4 Wochen bis ≤ 6 Monate vor Alectinib	7 (38,9)	24 (32,0)
> 6 Monate vor Alec- tinib	9 (50,0)	47 (62,7)
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (Anzahl Patienten [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
0	0	0
1	12 (29,3)	47 (36,7)
2	14 (34,1)	44 (34,4)
≥ 2	15 (36,6)	37 (28,9)
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	21 (51,2)	60 (46,9)
Lymphknoten	19 (46,3)	63 (49,2)
Leber	17 (41,5)	33 (25,8)
ZNS	5 (12,2)	19 (14,8)
Nebennieren	1 (2,4)	5 (3,9)
Skelett	1 (2,4)	2 (1,6)
Haut	0	1 (0,8)
Sonstige	6 (14,6)	7 (5,5)
n	70	190
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (Anzahl Patienten [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
0	0	0
1	11 (21,6)	38 (25,5)
2	21 (41,2)	53 (35,6)
≥ 2	19 (37,2)	58 (38,9)
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	35 (68,6)	101 (67,8)
Lymphknoten	15 (29,4)	38 (25,5)
Leber	17 (33,3)	36 (24,2)
ZNS	7 (13,7)	39 (26,2)

<b>Patienten Population</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>	<b>Gepoolt<sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)</b>
Nebennieren	3 (5,9)	12 (8,1)
Skelett	1 (2,0)	1 (0,7)
Haut	0	0
Sonstige	7 (13,7)	27 (18,1)
n	85	254
<b>Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Patienten)	41	128
1-4	13 (31,7)	43 (33,6)
5-10	27 (65,9)	83 (64,8)
> 10	1 (2,4)	2 (1,6)
<b>Ort der Läsionen (Anzahl Patienten[%]), (IRC basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Läsionen)	135	400
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	38 (92,7)	108 (84,4)
Lymphknoten	29 (70,7)	86 (67,2)
Leber	18 (43,9)	39 (30,5)
ZNS	19 (46,3)	69 (53,9)
Nebennieren	2 (4,9)	8 (6,3)
Skelett	18 (43,9)	68 (53,1)
Haut	0	2 (1,6)
Sonstige	11 (26,8)	20 (15,6)
<b>Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn pro Patient (Anzahl [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Patienten)	51	149
1-4	29 (56,9)	68 (45,6)
5-10	21 (41,2)	79 (53,0)
> 10	1 (2,0)	2 (1,3)
<b>Ort der Läsionen (Anzahl Patienten [%]), (Prüfarzt basierte Auswertung)</b>		
n (Anzahl Läsionen)	156	446
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	44 (86,3)	128 (85,9)
Lymphknoten	24 (47,1)	57 (38,3)
Leber	18 (35,3)	46 (30,9)

<b>Patienten Population</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</b>	<b>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>	<b>Gepoolt<sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)</b>
ZNS	26 (51,0)	89 (59,7)
Nebennieren	4 (7,8)	13 (8,7)
Skelett	22 (43,1)	70 (47,0)
Haut	0	0
Sonstige	18 (35,3)	43 (28,9)

n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet wenn unterschiedlich zu N.  
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm.  
% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.  
n.z.: nicht zutreffend  
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673  
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  
\*Die Tabelle zeigt einen Unterschied zwischen der Anzahl der für die Auswertung berücksichtigten Vortherapien und der Zuteilung der Patienten zu dieser Teilpopulation in Abhängigkeit der Vortherapien. Eine Prüfung der Studienunterlagen hat gezeigt, dass die Patienten die entsprechende Anzahl und Art der Vortherapien erhalten haben, die für die Zuteilung zu dieser Teilpopulation erforderlich sind. [94]  
Quelle: [86]

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitscharakteristika – aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Populationen

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
N	23	28	46	103	87	138	225
<b>Stadium der Erkrankung bei erster Diagnose (Anzahl [%])</b>							
I	1 (4,3)	2 (7,1)	2 (4,3)	0	4 (4,6)	2 (1,4)	6 (2,7)
II	0	0	1 (2,2)	3 (2,9)	2 (2,3)	3 (2,2)	5 (2,2)
IIIA	0	1 (3,6)	4 (8,7)	5 (4,9)	4 (4,6)	6 (4,3)	10 (4,4)
IIIB	0	2 (7,1)	4 (8,7)	6 (5,8)	6 (6,9)	9 (6,5)	15 (6,7)
IV	22 (95,7)	23 (82,1)	35 (76,1)	89 (86,4)	71 (81,6)	118 (85,5)	189 (84,0)
<b>Aktuelles Stadium der Erkrankung (Anzahl [%])</b>							
IIIB	0	0	1 (2,2)	2 (1,9)	1 (1,1)	2 (1,4)	3 (1,3)
IV	23 (100,0)	28 (100,0)	45 (97,8)	101 (98,1)	86 (98,9)	136 (98,6)	222 (98,7)
<b>Histologie (Anzahl [%])</b>							
Adenokarzinom	22 (95,7)	28 (100,0)	44 (95,7)	98 (95,1)	82 (94,3)	133 (96,4)	215 (95,6)
Sonstige	1 (4,3)	0	2 (4,3)	5 (4,9)	5 (5,7)	5 (3,6)	10 (4,4)
<b>EGFR Mutationsstatus (Anzahl [%])</b>							
n	n.z.	28	n.z.	102	n.z.	n.z.	n.z.
Positiv	n.z.	0	n.z.	2 (2,0)	n.z.	n.z.	n.z.
Negativ	n.z.	22 (78,6)	n.z.	83 (81,4)	n.z.	n.z.	n.z.
Nicht auswertbar	n.z.	2 (7,1)	n.z.	1 (1,0)	n.z.	n.z.	n.z.
Kein valides Ergebnis	n.z.	0	n.z.	3 (2,9)	n.z.	n.z.	n.z.
Nicht durchgeführt	n.z.	4 (14,3)	n.z.	13 (12,7)	n.z.	n.z.	n.z.
<b>Anzahl der Vortherapien für das metastasierte NSCLC (Anzahl [%])</b>							
1	21 (91,3)	28 (100,0)	n.z.	5 (4,9)*	21 (24,1)	36 (26,1)	57 (25,3)
2	2 (8,7)*	n.z.	n.z.	42 (40,8)	2 (2,3)	44 (31,9)	46 (20,4)
≥ 3	n.z.	n.z.	46 (100,0)	56 (54,4)	64 (73,6)	58 (42,0)	122 (54,2)

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Vorangegangene ZNS-Strahlentherapie (Anzahl [%])</b>							
n	9	9	20	55	36	69	105
≤ 4 Wochen vor Alectinib	n.z.	2 (22,2)	1 (5,0)	3 (5,5)	2 (5,6)	5 (7,2)	7 (6,7)
> 4 Wochen bis ≤ 6 Monate vor Alectinib	5 (55,6)	2 (22,2)	9 (45,0)	15 (27,3)	17 (47,2)	19 (27,5)	36 (34,3)
> 6 Monate vor Alectinib	4 (44,4)	5 (55,6)	10 (50,0)	37 (67,3)	17 (47,2)	45 (65,2)	62 (59,0)
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (Anzahl Patienten [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>							
0	0	0	38	0	0	0	0
1	1 (6,7)	11 (42,3)	13 (34,2)	34 (37,8)	18 (26,9)	45 (36,9)	63 (33,3)
2	3 (20,0)	11 (42,3)	15 (39,5)	29 (32,2)	24 (35,8)	45 (36,9)	69 (36,5)
≥ 2	9 (73,3)	4 (15,3)	10 (26,3)	27 (26,3)	25 (37,3)	32 (26,2)	57 (30,2)
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten [%]), (IRC basierte Auswertung)</b>							
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	10 (66,7)	11 (42,3)	16 (42,1)	44 (48,9)	32 (47,8)	57 (46,7)	89 (47,1)
Lymphknoten	9 (60,0)	10 (38,5)	22 (57,9)	41 (45,6)	38 (56,7)	55 (45,1)	93 (49,2)
Leber	8 (53,3)	9 (34,6)	9 (23,7)	24 (26,7)	22 (32,8)	35 (28,7)	57 (30,2)
ZNS	3 (20,0)	2 (7,7)	6 (15,8)	13 (14,4)	10 (14,9)	15 (12,3)	25 (13,2)
Nebennieren	0	1 (3,8)	1 (2,6)	4 (4,4)	2 (3,0)	7 (5,7)	9 (4,8)
Skelett	1 (6,7)	0	0	2 (2,2)	1 (1,5)	2 (1,6)	3 (1,6)
Haut	0	0	0	1 (1,1)	0	1 (0,8)	1 (0,5)
Sonstige	2 (13,3)	4 (15,4)	2 (5,3)	5 (5,6)	7 (10,4)	10 (8,2)	17 (9,0)
n	33	37	56	134	112	182	294
<b>Anzahl der Zielläsionen zu Studienbeginn (Anzahl Patienten [%]), (Prüferarzt basierte Auswertung)</b>							
0	0	0	0	0	0	0	0
1	5 (21,7)	6 (21,4)	14 (30,4)	24 (23,3)	22 (25,3)	33 (23,9)	55 (24,4)
2	9 (39,1)	12 (42,9)	16 (34,8)	37 (35,9)	32 (36,8)	51 (37,0)	83 (36,9)
≥ 2	9 (39,1)	10 (35,7)	16 (34,8)	42 (40,8)	33 (37,9)	54 (39,1)	87 (38,7)

Patienten Population	Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Ort der Zielläsionen (Anzahl Patienten [%]),(Prüfarzt basierte Auswertung)</b>							
Lunge, Pleura oder Pleuraeffusion	16 (69,6)	19 (67,9)	30 (65,2)	71 (68,9)	57 (65,5)	95 (68,8)	152 (67,6)
Lymphknoten	7 (30,4)	8 (28,6)	12 (26,1)	26 (25,2)	24 (27,6)	35 (25,4)	59 (26,2)
Leber	9 (39,1)	8 (28,6)	11 (23,9)	25 (24,3)	27 (31,0)	34 (24,6)	61 (27,1)
ZNS	3 (13,0)	4 (14,3)	9 (19,6)	30 (29,1)	14 (16,1)	34 (24,6)	48 (21,3)
Nebennieren	3 (13,0)	0	4 (8,7)	8 (7,8)	9 (10,3)	9 (6,5)	18 (8,0)
Skelett	1 (4,3)	0	0	1 (1,0)	1 (1,1)	1 (0,7)	2 (0,9)
Haut	0	0	0	0	0	0	0
Sonstige	2 (8,7)	5 (17,9)	11 (23,9)	16 (15,5)	17 (19,5)	23 (16,7)	40 (17,8)
n	41	44	77	177	149	231	380
<p>n repräsentiert die Anzahl Patienten, die in die Auswertung eingingen, dies wird berichtet, wenn unterschiedlich zu N.</p> <p>N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Arm.</p> <p>% Prozentangaben basieren auf der Anzahl Patienten, die in die Auswertung miteingingen.</p> <p>n.z.: nicht zutreffend</p> <p>a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>*Die Tabelle zeigt einen Unterschied zwischen der Anzahl der für die Auswertung berücksichtigten Vortherapien und der Zuteilung der Patienten zu dieser Teilpopulation in Abhängigkeit der Vortherapien. Eine Prüfung der Studienunterlagen hat gezeigt, dass die Patienten die entsprechende Anzahl und Art der Vortherapien erhalten haben, die für die Zuteilung zu dieser Teilpopulation erforderlich sind. [94]</p> <p>Quelle: [86]</p>							

## Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

NP28761 und NP28673

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu Alectinib auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht und Rasse, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, Histologie und Metastasierungsmuster sowie behandlungsbezogener Aspekte wie Art der Vortherapie bewertet.

In der gepoolten Gesamtpopulation der beiden Studien zu Alectinib betrug das durchschnittliche Alter 52,3 Jahre (Median: 53 Jahre; Min-Max: 22-79 Jahre) und ist somit vergleichbar mit dem für diese Entität zu erwartenden Erkrankungsalter. Patienten, bei denen ein ALK-positives NSCLC im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, sind deutlich jünger als Patienten der Population der unselektierten Lungenkrebspatienten, bei denen das Erkrankungsalter bei 70 Jahren liegt. Dies zeigt sich auch in weiteren klinischen Studien an ALK-positiven NSCLC Patienten im fortgeschrittenen Stadium. [9, 95, 96] 55,6 % der in die Studien eingeschlossenen Patienten waren weiblich. Dies ist im Einklang mit der in der Literatur beschriebenen höheren Prävalenz an ALK-positivem NSCLC bei Frauen. [97, 98] Für die beiden Studien NP28761 und NP28673 wurden überwiegend Patienten aus Nordamerika und Europa eingeschlossen. Insgesamt 73,8 % der Patienten waren kaukasisch. Somit lassen sich die Studienergebnisse in Bezug auf Alter und Rasse sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde in beiden Studien anhand des ECOG-PS erfasst. Alle Patienten der gepoolten Gesamtpopulation wiesen zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0, 1 oder 2 (32,9 % bzw. 57,3 % bzw. 9,8 %) auf. Das Studienkollektiv entspricht mit einem ECOG-PS von 0-2 somit der Mehrzahl der NSCLC-Patienten (ca. 90-95 %) in der Versorgung. [99]

Der prädominante histologische Subtyp des ALK-positiven NSCLC ist das Adenokarzinom, das auch in den beiden Studien bei 95,6 % der Patienten vorlag. [97, 100]

Bei den meisten Patienten befand sich der Tumor (98,7 %) bereits im metastasierten Stadium (Stadium IV) und in beiden Studien zeigte sich zu Studienbeginn ein hoher Anteil von Patienten mit Hirnmetastasen. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen höheren Inzidenz von Hirnmetastasen bei ALK-positiven Patienten, die insbesondere bei Fortschreiten der Erkrankung nach Crizotinib-Vortherapie zunimmt.

Alle Patienten wurden mit Crizotinib vorbehandelt. Während Patienten der Teilpopulation „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ keine chemotherapeutische Vortherapie erhalten hatten, wurden Patienten der Teilpopulation „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel,

Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ neben Crizotinib auch mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie vortherapiert.

In der letztgenannten Gruppe lagen bei 68,5 % der Patienten drei oder mehr Vortherapien vor. Insbesondere unter Berücksichtigung des in November 2015 erweiterten Zulassungsstatus von Crizotinib für die Erstlinienbehandlung von ALK-positiven NSCLC Patienten, bilden die Vortherapien des Patientenkollektivs der Studien den deutschen Versorgungsalltag sehr gut ab und entsprechen auch den aktuellen Leitlinienempfehlungen. [2, 5]

Zusammenfassend entspricht die gepoolte Gesamtpopulation der beiden Studien NP28761 und NP28673 sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Rasse, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-PS, Histologie sowie Metastasierungsmuster dem deutschen Versorgungskontext von ALK-positiven NSCLC Patienten im palliativen Therapiesetting. Auch hinsichtlich der behandlungsbezogenen Aspekte wie Vortherapien und Chemotherapiekombinationen sind die Ergebnisse der beiden Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Kurze Studienbeschreibung - weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien**

#### **Flatiron Health Datenbank**

Die Flatiron Health Datenbank basiert auf Behandlungsdaten von insgesamt 72.5000 Patienten mit Krebserkrankungen aus 220 Krebszentren und 700 weiteren Kliniken. Damit erfasste die Datenbank im Jahr 2016 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA. Für das Anwendungsgebiet von Alectinib waren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die platinbasierte Kombinationschemotherapie und für die Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed verfügbar, die mehrheitlich von kaukasischen Patienten stammen (siehe dazu Tabelle 4-44). Pemetrexed verfügbar, die mehrheitlich von kaukasischen Patienten stammen (siehe dazu Tabelle 4-44). Es wurden Daten von 46 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC verwendet, die bereits mit Crizotinib vorbehandelt waren. Ein Vergleich anhand weiterer Endpunkte war nicht möglich, da die Datenbank dazu keine Angaben bzw. andere Operationalisierungen enthält. [16]

Das durchschnittliche Alter der beiden Flatiron Health Datenbank Populationen betrug 55,03 Jahre (SD 11,91) bzw. 58,94 Jahre (SD 12,72). Dies ist vergleichbar mit dem für diese Entität zu erwartenden Erkrankungsalter. [9, 95, 96] 48,3 % bzw. 64,7 % der Datenbank Patienten waren weiblich. Dies entspricht somit dem bereits beschrieben häufigen Auftreten dieses NSCLC-Subtyps bei Frauen. [97, 98] Insgesamt waren 58,6 % bzw. 64,7 % der Patienten Kaukasier.

Der prädominante histologische Subtyp des ALK-positiven NSCLC ist das Adenokarzinom, welches auch bei den Patienten der Flatiron Health Datenbank Populationen mit 79,3 % bzw.



82,4 % vorlag. [97, 100] Bei ca. der Hälfte der Datenbank Population lagen zu Baseline Hirnmetastasen vor (48,3 % bzw. 41,2 %).

Insgesamt entsprechen Daten der Flatiron Health Datenbank sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Rasse als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie Histologie oder dem Vorliegen von Hirnmetastasen dem deutschen Versorgungskontext von ALK-positiven NSCLC-Patienten im palliativen Therapiesetting.

## **PROFILE 1014**

„Bei der Studie PROFILE 1014 handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, kontrollierte Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie der Phase III. Die im vorliegenden Dossier dargestellten Studienergebnisse basieren auf dem aktuellen Studienbericht vom 21. Juli 2014, der eine Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 30. November 2013 beinhaltet. Dies war der Zeitpunkt, als der primäre Studienendpunkt (Anzahl der Ereignisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS) erreicht war. Seitdem wurden keine weiteren Interimsanalysen durchgeführt. Die Studie wird beendet sein, sobald die geplante Anzahl der Ereignisse für die finale Analyse bezüglich des Gesamtüberlebens eingetreten ist. Sobald dies der Fall ist, wird die Studie beendet und ein abschließender klinischer Studienbericht erstellt werden.

In dieser zweiarmigen, vergleichenden Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Therapiearmen zugewiesen. Die Zuweisung erfolgte mittels Blockrandomisierung, und die Randomisierung wurde stratifiziert nach ECOG-PS (0-1 vs. 2), Hirnmetastasen (vorhanden vs. nicht vorhanden) sowie Rasse (Asiaten vs. Nicht-Asiaten). Die Wahl, welche Chemotherapie (Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed) im speziellen Fall verabreicht wurde, wurde individuell nach Einschätzung des zu behandelnden Arztes getroffen“ (Originalzitat aus Dossier). [9]

Detaillierte Informationen nach CONSORT zur Studie PROFILE 1014 befinden sich im für RCTs vorgesehenen Anhang 4-E.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie PROFILE 1014 auf den deutschen Versorgungskontext bewertet der pharmazeutische Unternehmer als „sehr gut“ (Originalzitat aus Dossier). [9]

## **ASCEND-5**

„Die Phase-III-Studie ASCEND-5 ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie. In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV) NSCLC untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten bereits eine Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen (einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie) sowie Crizotinib erhalten. Insgesamt wurden 231 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirn-

metastasen zu Studienbeginn (vorhanden / nicht vorhanden) randomisiert und so der Ceritinib- bzw. Chemotherapie zugewiesen (siehe auch Tabelle 4-39)“ (Originalzitat aus Dossier). [8]

Detaillierte Informationen nach CONSORT zur Studie ASCEND-5 befinden sich in dem für RCTs vorgesehenen Anhang 4-E.

Im Nutzendossier zu Ceritinib (Studie ASCEND-5) wird eine „uneingeschränkte Übertragbarkeit“ der Ergebnisse angenommen. [8]

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NP28761	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch*
NP28673	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch*
* Bewertet im Kontext der externen Vergleichstherapien							

Tabelle 4-57: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Flatiron Health Datenbank	nein	nein	nein	nein	ja	nein	hoch*
PROFILE 1014	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch*
ASCEND-5	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde gemäß der Einschätzung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials von IQWiG und G-BA dargestellt.

\*Im Kontext dieses Dossiers wurde der Vergleich dieser Datenquellen mit den Studien NP28761 und NP28673 bewertet. Ergänzend zu den Angaben in der Tabelle für jede einzelne Studie wird das Verzerrungspotenzial im Kontext des Dossiers in allen Fällen als hoch bewertet.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die einarmigen Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673) sowie für die Daten der Flatiron Health Datenbank wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung jeweils als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einigen Endpunkten belastbar interpretierbar.

Für die RCT PROFILE 1014 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [9] Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig, jedoch ergibt sich endpunktbezogen für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). [13] Auch der G-BA schätzt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als potentiell hoch verzerrt ein, da es sich um ein offenes Studiedesign handelt und eine Verblindung fehlt. [15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dient.

Für die RCT ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene vom pharmazeutischen Unternehmer mit „niedrig“ bewertet. Diese Einschätzung wurde durch das IQWiG bestätigt. Allerdings sieht das IQWiG Einschränkungen durch das offene Studiendesign für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial. [8, 10] Der G-BA stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig, auf Endpunktebene jedoch als hoch ein. [11] Auch für diese Studie wird im Kontext des vorliegenden Dossiers das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die Studienarme jeweils einzeln als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

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

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressions-freies Überleben (PFS; IRC)	Tumoransprechen (IRC): -Objektive An-sprechrate (ORR) -Dauer des objekti-ven Ansprechens (DOR) -Krankheits-kontrollrate (DCR)	ZNS-Ansprechen (IRC): -Objektive ZNS-Ansprechrate (CORR) -Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR) -ZNS-Progressionsrate (CPR)	Symptomatik: Symptomskalen aus EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13	Gesundheits-bezogene Lebensqualität: - mittels Funkti-onsskalen aus EORTC-QLQ-C30	Verträglichkeit -Unerwünschte Ereignisse (alle UE, UE ≥ Grad 3, SUE, Behand-lungsabbruch wegen UE) -Ausgewählte UE (AESI, UE ≥ 10 %)
NP28761	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
NP28673	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

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

Tabelle 4-59: Gegenüberstellung der Endpunktmatrix für die eingeschlossenen Alectinib-Studien und für die Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Endpunkt / Studie	Alectinib		Zweckmäßige Vergleichstherapien		
	NP28761	NP28673	Flatiron Health Datenbank	PROFILE 1014	ASCEND-5
Gesamtüberleben (OS)	✓	✓	✓	✓	✓
Tumoransprechen					
Objektive Ansprechrates (IRC/BIRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	✓
Dauer des Ansprechens (IRC/BIRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	✓
Krankheitskontrollrate (IRC/BIRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	✓
ZNS-Ansprechen					
Objektive ZNS-Ansprechrates (IRC/BIRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	✓
Dauer des ZNS-Ansprechens (IRC/BIRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	✓
ZNS-Progressionsrate (IRC)	✓	✓	n.v.	n.v.	n.z.
Progressionsfreies Überleben (PFS; IRC/IRR/BIRC)	✓	✓	n.v.	✓	✓
Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome	✓	n.v.	n.v.	✓	✓
Responderanalysen*	✓	n.v.	n.v.	n.z.	n.v.
Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome	✓	n.v.	n.v.	✓	✓
Responderanalysen*	✓	n.v.	n.v.	n.z.	n.v.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	✓	n.v.	n.v.	✓	✓

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

Verträglichkeit						
Patienten mit unerwünschten Ereignissen (alle UE, UE ≥ Grad 3, SUE, Behandlungsabbruch wegen UE)	✓	✓	n.v.	✓	**	✓ **
Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (AESI, UE ≥ 10 %)	✓	✓	n.v.	✓	**	✓ **
<p>*Im Sinne der Darstellung von Alectinib</p> <p>**Nicht zu allen Verträglichkeitsendpunkten von Alectinib wurden auch in den Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 Ergebnisse berichtet. Zudem waren nicht alle Verträglichkeitsendpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung vergleichbar.</p> <p>n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend: Die Operationalisierungen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ASCEND-5 Studie waren nicht vergleichbar mit den entsprechenden Operationalisierungen in den Studien zu Alectinib. Aus diesem Grund werden die Daten aus der ASCEND-5-Studie zu diesen Endpunkten im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.</p>						

#### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1.1 Mortalität

##### 4.3.2.3.3.1.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
<b>NP28761</b> <b>NP28673</b>	<p>Das Gesamtüberleben (OS, <i>Overall Survival</i>) war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Analyse erfolgte für alle Patienten, die in Phase II der jeweiligen Studie behandelt wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety Population). Für die Studie NP28761 wurde der Datenschnitt vom 22.01.2016 verwendet, für die Studie NP28673 der Datenschnitt vom 01.02.2016.</p> <p>Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den ihr Überleben bekannt war. Patienten, für die keine Follow up Informationen vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der ersten Gabe der Studienmedikation zensiert.</p>
Quelle: [55, 56]	

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>Flatiron Health Datenbank (FIH)</b>	Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen dem Beginn der Behandlungslinie nach Crizotinib bis zum Tod durch jegliche Ursache. [16]
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Zeit (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeder Todesursache. Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall) als Effektschätzer (HR und dessen Konfidenzintervall aus Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox, adjustiert für ECOG-PS, Rasse und Hirnmetastasen). Der einseitige p-Wert wurde aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Faktoren ECOG PS, Rasse und Hirnmetastasen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.“ [9]</p>
<b>ASCEND-5</b>	<p>„Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert.“ [8]</p>

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
NP28673	hoch	nein	ja*	ja	ja	hoch
Kombiniert mit FIH	hoch	nein	n.a.	ja	ja	hoch
*Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)						

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen, mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Die Bewertung des Verzerrungspotentials der RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen-dossiers der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.						

*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.*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Studien NP28761 und NP28673 sowie Daten aus der Flatiron Health Datenbank berücksichtigt. Bei den beiden Studien handelt es sich um einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmbar und robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns ist.



Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien lagen sowohl externe Daten auf patientenindividueller Ebene als auch aggregierte Daten aus RCTs vor.

Für die RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotential vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [8, 9] Das IQWiG schätzt den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien wegen des hohen Anteils an Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Therapie mit Crizotinib bzw. Ceritinib wechselten, als potenziell hoch verzerrt ein. [10, 13] Der G-BA bestätigt diese Bewertung für beide Studien. [11, 15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie PROFILE 1014 und beide Arme der Studie ASCEND-5 als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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.*

Für die Ableitung des Behandlungseffektes von Alectinib auf das Gesamtüberleben standen externe Daten (FIH-Datenbank) auf individueller Patientenebene zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien platinbasierte Kombinationschemotherapie und Docetaxel bzw. Pemetrexed zur Verfügung. Die Daten zu Alectinib wurden den einarmigen Studien NP28761 und NP28673 entnommen. Beide Datenquellen wurden mittels eines Propensity-Score-Verfahrens analysiert. [16] Da ein solcher Vergleich eine höhere Evidenzstufe darstellt als ein deskriptiver Vergleich von Behandlungsarmen, wird der Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben für diese zweckmäßigen Vergleichstherapien über diese Analyse abgeleitet.

Anmerkung zur Darstellung: Aus Gründen der Konsistenz der Darstellung bei den Endpunkten, für die mangels patientenindividueller Vergleichsdaten keine Propensity-Score-Analysen möglich sind, werden die Daten für einen deskriptiven Vergleich zum Endpunkt Gesamtüberleben im Anschluss an die Propensity-Score-Analysen dargestellt. Das gilt auch für den Behandlungseffekt des Gesamtüberlebens mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ceritinib: Hier lagen keine Vergleichsdaten auf patientenindividueller Ebene vor. Hierfür wird der Behandlungseffekt über den deskriptiven Vergleich abgeleitet.

Im Rahmen der Propensity-Score-Analysen werden die Kohorten mittels Propensity Scores balanciert. Dieses Vorgehen ersetzt keine Randomisierung, gewährleistet aber eine bessere Vergleichbarkeit als ein naiver Vergleich. Voraussetzung ist das Vorhandensein von Daten auf Patientenebene (IPD). Eine ausführliche Beschreibung der Propensity Score Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.6, weitere Analysen und Beschreibungen zu den Analysen für das Gesamtüberleben finden sich in Modul 5. [16]

Für eine Analyse mittels Propensity Scores ist die Wahl der Kovariablen, anhand derer ein Balancing erfolgt, von großer Bedeutung. Die Analyse, die aus methodisch-statistischen und medizinischen Gründen hierfür am besten geeignet ist, wird im Folgenden als Zentralanalyse bezeichnet. Im Fall der Zentralanalyse wurden alle Kovariablen aufgenommen, für die ein

Einfluss auf den Endpunkt bekannt ist bzw. angenommen werden kann, und die für beide Kohorten gleich operationalisiert und vollständig verfügbar waren. Somit basiert diese Analyse auf größtmöglicher Vollständigkeit und gewährleistet eine möglichst umfangreiche Balancierung der beiden Kohorten.

Um sicherzugehen, dass jede Variable einen eigenen Informationsgehalt im Modell darstellt, wurde anschließend die Korrelation der Kovariablen zueinander untersucht. Hierzu wurde für alle Kovariablen paarweise der Spearman Korrelationskoeffizient (Rangkorrelationen) berechnet. Falls dieser in keinem Fall signifikant ist, können größere Multikollinearitäten ausgeschlossen werden. Das zentrale Modell, das auf größtmögliche Vollständigkeit der Kovariablen fokussiert, ist dann basierend auf den zur Verfügung stehenden Informationen vollständig und nicht redundant. Im nächsten Schritt wurde für jeden Patienten der Propensity Score berechnet und die Kohorten wurden balanciert. Dies geschah mittels des IPTW -Verfahrens (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.6).

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (adjustierter Vergleich)

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie		Behandlungseffekt
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Kohorte Flatiron Health Datenbank		Kohorte Flatiron Health Datenbank
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
Zentralanalyse**	29 / 75 <sup>b</sup> (38,7)	n.a. [20,0; n.a.]	46 / 74 <sup>b</sup> (62,2)	21,9 [7,5; 21,9]	0,42 [0,24; 0,71] 0,0469 <sup>c</sup>
Nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ***	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]	18 / 29 (62,1)	20,1 [5,3; 27,3]	0,51 [0,22; 1,15] 0,0077 <sup>d</sup>
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N. n.a.: nicht auswertbar a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 b: durch die Gewichtung mit IPTW entsteht eine künstliche erhöhte Fallzahl c: gewichteter log rank Test d: log rank Test *Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar **Das Modell enthält folgende Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Vor Einschluß in das Modell wurden alle Kovariablen auf Multikollinearität (d.h. zwei oder mehr Variablen haben starken Einfluß aufeinander) überprüft – keine der Variablen waren miteinander korreliert, somit konnten alle Variablen im Modell bleiben. ***Die Sensitivitätsanalyse ist ein Cox-Regressionsmodell basierend auf den ursprünglichen Kohorten ohne PS-Balancierung. Dieses Modell zeigt das HR ohne vorherige Angleichung der Variablenverteilungen zwischen den Kohorten, was zu verzerrten Punktschätzern führt. Das Modell enthält die folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Quelle: [16, 86]					

Für diese Teilpopulation basiert das Zentralmodell auf der Verwendung der folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Studienbeginn, ZNS Metastasen zu Studienbeginn und Rauchen. Diese Auswahl entspricht einer vollständigen

gen Selektion aller Confounder, die für alle Patienten verfügbar waren. [16] Die Verteilung der Kovariablen nach Balancierung war ausgeglichen. Daher kann davon ausgegangen werden, dass mittels der balancierten Kohorten eine unverzerrte und genauere Effektschätzung möglich ist. [16]

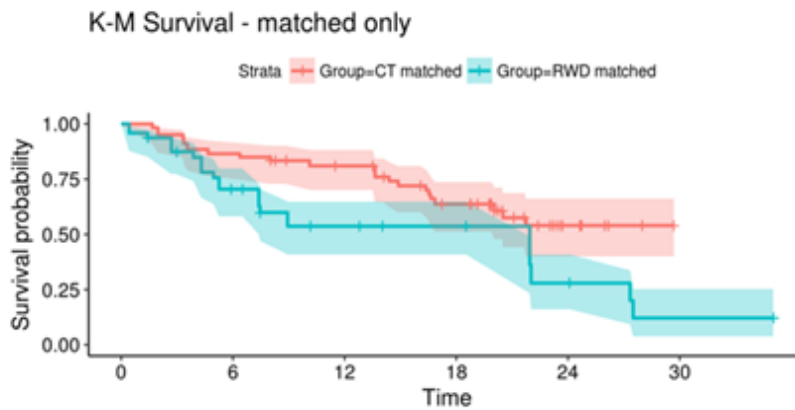


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen basierend auf PS-balancierten Kohorten [16]. Schattierung: Konfidenzbänder um die Verläufe der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Hall und Wellner

Die Effektschätzung erfolgte über ein Cox Regressionsmodell mit dem Endpunkt Gesamtüberleben. Es enthielt alle Kovariablen, die für die Balancierung benutzt wurden. Der Punktschätzer des Hazard-Ratio (HR) liegt bei 0,42, das entsprechende Konfidenzintervall beträgt [0,24; 0,71] und der p-Wert des zugehörigen log rank Tests beträgt 0,0469. Das mediane Überleben in der Studienkohorte wird nicht erreicht (95 % KI [20,0; n.a.]), das mediane Überleben in der Flatiron Kohorte beträgt 21,9 Monate (95 % KI [7,5,0; 21,9]).

Um den Einfluß des Propensity-Score-Verfahrens auf den Behandlungseffekt zu untersuchen, wurde als Sensitivitätsanalyse das identische Cox Regressionsmodell (mit allen zur Verfügung stehenden Kovariablen) verwendet, auf dem auch die Zentralanalyse basiert, allerdings auf den nicht balancierten Kohorten ohne Berücksichtigung des Propensity Scores. Hier zeigte sich, dass der Punktschätzer des HR mit 0,51 nur wenig von dem der balancierten Kohorten abweicht (95 %-KI von [0,22; 1,15]). Die Effektschätzung ist durch eine ungleiche Verteilung der Kovariablen allerdings erschwert. Somit liegt eine höhere Unsicherheit vor, die sich in breiteren Konfidenzintervallen niederschlägt. Die Sensitivitätsanalyse macht deutlich, dass das Propensity-Score-Verfahren die Schätzunsicherheit reduziert, ohne auf die Ergebnisse (Punktschätzer für das HR) starken Einfluß zu nehmen.

Trotz der kleinen Fallzahl der Flatiron Kohorte liefern sowohl Zentral- als auch Sensitivitätsanalyse Ergebnisse, die konsistent zwischen beiden Analysen sind.

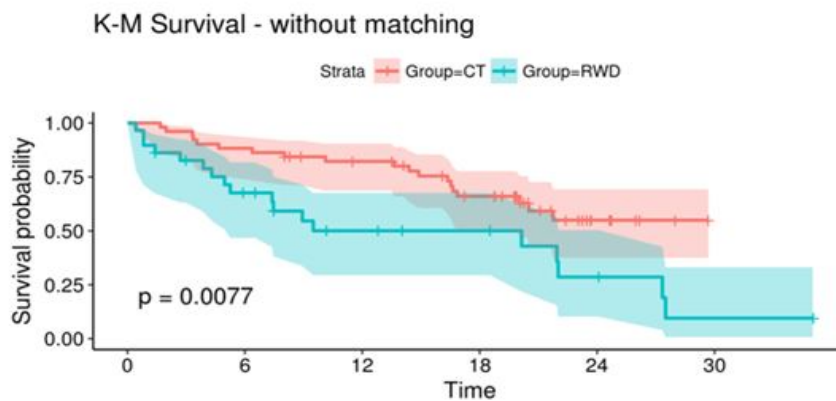


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen basierend auf unbalancierten Kohorten [16]. Schattierung: Konfidenzbänder um die Verläufe der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Hall und Wellner

Aus Gründen der Konsistenz mit der Ergebnisdarstellung von Endpunkten, für die mangels patientenindividueller Vergleichsdaten keine Propensity-Score-Analysen möglich sind, werden im Folgenden die Daten des deskriptiven Vergleichs mit Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie aus der Studie PROFILE 1014 dargestellt. Sie werden nicht für die Ableitung des Behandlungseffektes von Alectinib gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen und daher nicht im Text beschrieben. Für Ceritinib lagen Vergleichsdaten weder auf patientenindividueller Ebene (Propensity-Score-Analysen) noch auf Studienebene (deskriptiver Vergleich) vor.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
Gesamtüberleben (OS)	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]	46 / 171 (26,9)	n.a. [n.a.; n.a.]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.  
n.a.: nicht auswertbar  
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 [86]  
b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]  
c: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren für die weiteren im Dossier verwendeten Endpunkte und dort, die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dossiers darstellen werden aus Konsistenzgründen auch hier die Ergebnisse dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens jedoch werden die Ergebnisse nicht verwendet.  
\*Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar

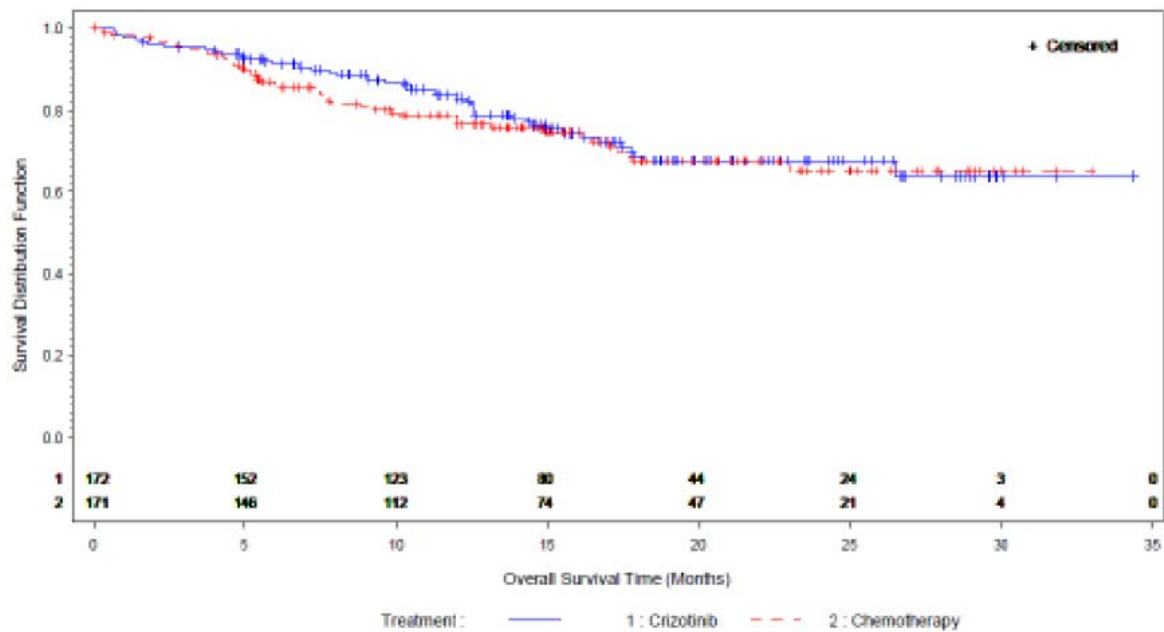


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [9]

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien (adjustierter Vergleich)

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel/Pemetrexed		Behandlungseffekt
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Kohorte Flatiron Health Datenbank		Kohorte Flatiron Health Datenbank
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
Zentralanalyse**	74 / 163 <sup>b</sup> (45,4)	24,4 [21,2; n.a.]	130 / 191 <sup>b</sup> (68,1)	11,3 [11,3; 11,3]	0,35 [0,24; 0,51] 0,143 <sup>c</sup>
Nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ***	67 / 149 (45,0)	24,4 [21,2; n.a.]	10 / 17 (58,8)	8,7 [6,6; n.a.]	0,54 [0,23; 1,27] 0,005 <sup>d</sup>
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N. n.a.: nicht auswertbar a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden und für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 b: durch die Gewichtung mit IPTW entsteht eine künstlich erhöhte Fallzahl c: gewichteter log rank Test d: log rank Test *Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar ** Das Modell enthält folgende Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Vor Einschluß in das Modell wurden alle Kovariablen auf Multikollinearität (d.h. zwei oder mehr Variablen haben starken Einfluß aufeinander) überprüft – einige der Variablen waren schwach und statistisch signifikant miteinander korreliert. ***die nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ist ein Cox-Regressionsmodell basierend auf den ursprünglichen Kohorten ohne PS-Balancierung. Dieses Modell zeigt das HR ohne vorherige Angleichung der Variablenverteilungen zwischen den Kohorten, was zu verzerrten Punktschätzern führt. Das Modell enthält die folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Quelle: [16, 86]					

Für die Studien- und Flatiron Kohorte dieser Teilpopulation wurden die gleichen Analysen wie für die bereits beschriebene Teilpopulation durchgeführt. Hier zeigte sich eine höhere Korrelation zwischen den einzelnen Kovariablen. Zudem war das Balancieren der Kohorten



bzgl. aller Kovariaten nicht erfolgreich. [16] Dies ist höchstwahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen.

Die Zentralanalyse zeigt mit einem HR von 0,35 und einem KI von [0,24; 0,51] einen großen Überlebensvorteil für die Alectinib Studienpopulation. Das mediane Überleben in der Studienkohorte beträgt 24 Monate (95 % KI [21,2;n.a.]), das mediane Überleben in der Flatiron Kohorte beträgt 11,3 Monate (95 % KI [11,3;11,3]).

Aufgrund der nach wie vor unbalancierten Kohorten muss das HR für sich alleine mit Vorsicht interpretiert werden. Da Zentral- und Sensitivitätsanalyse jedoch einen konsistenten Punktschätzer zeigen und dieser für einen sehr starken Effekt zwischen den Kohorten spricht, kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nur partiell auf Confounder zurückzuführen ist.

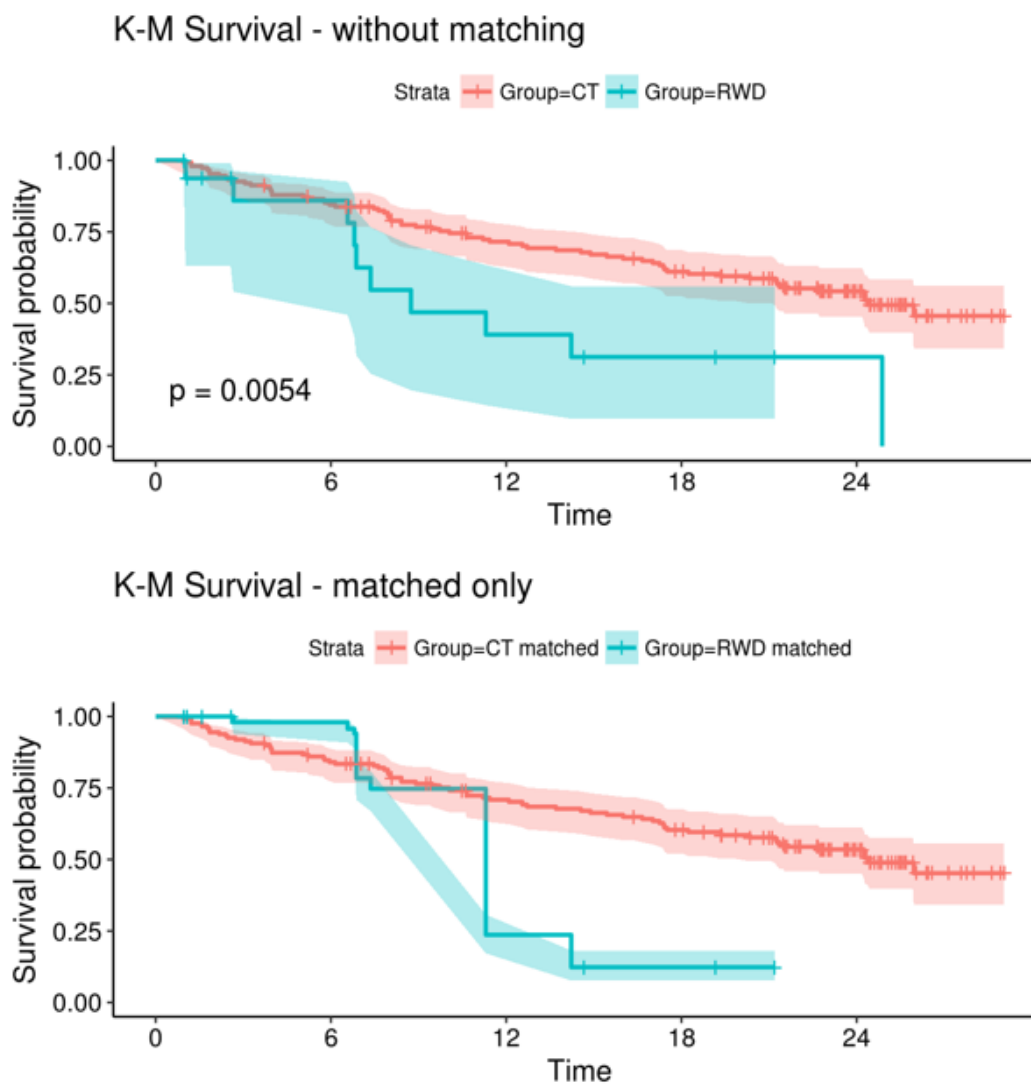


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, basierend auf unbalancierten und PS-balancierten Kohorten [16]. Schattierung: Konfidenzbänder um die Verläufe der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Hall und Wellner

Anmerkung zur Darstellung: Aus Gründen der Konsistenz mit der Ergebnisdarstellung von Endpunkten, für die mangels patientenindividueller Vergleichsdaten keine Propensity-Score-Analysen möglich sind, werden im Folgenden die Daten des deskriptiven Vergleichs mit Daten zu Docetaxel bzw. Pemetrexed aus der Studie ASCEND-5 dargestellt. Sie werden nicht für die Ableitung des Behandlungseffektes von Alectinib gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen und daher nicht im Text beschrieben. Da für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ceritinib keine Vergleichsdaten auf patientenindividueller Ebene vorlagen und Propensity-Score-Analysen somit nicht möglich waren, wird der Behandlungs-

effekt von Alectinib im Vergleich zu Ceritinib über den deskriptiven Vergleich von Daten aus einzelnen Studienarmen abgeleitet.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	67 / 149 (45,0)	24,4 [21,2; n.a.]	50 / 116 (43,1)	20,1 [11,9; 25,1]	48 / 115 (41,7)	18,1 [13,4; 23,9]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]  
b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach einer Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms bzw. Ceritinib-Arms der ASCEND-5 Studie. [8]

45 % der Patienten (n = 67) in Behandlung mit Alectinib waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom Januar/Februar 2016 verstorben. Das mediane Überleben betrug hierbei 24,4 Monate (95 % KI [21,2; n.a.]). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten unter Ceritinib ein medianes Überleben von 18,1 Monaten 95 % [13,4; 23,9] auf.

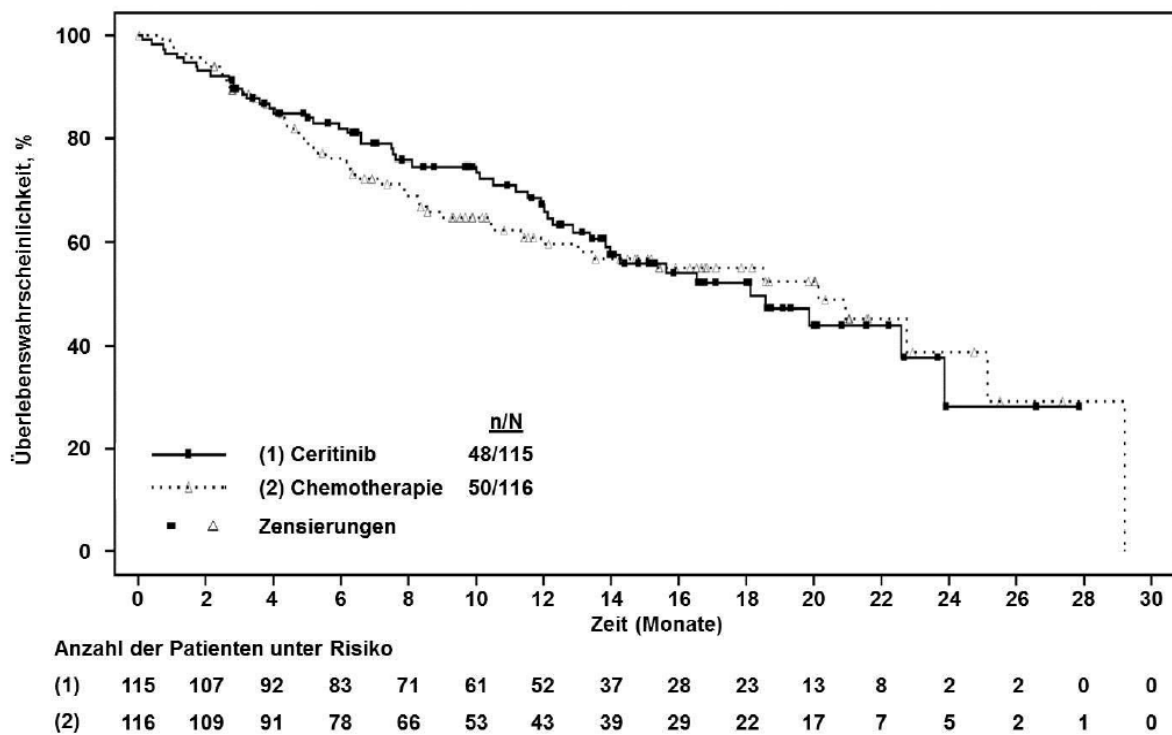


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierte Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Crizotinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [8]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	Studie	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N (%),Median (Monate) [95 %-KI]</b>							
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	10 / 23 (43,5)	9 / 28 (32,1)	18 / 46 (39,1)	49 / 103 (47,6)	36 / 87 (41,4)	60 / 138 (43,5)	96 / 225 (42,7)
	20,0 [14,4; n.a.]	n.a. [20,5; n.a.]	22,7 [17,2; n.a.]	24,4 [19,4; n.a.]	22,7 [17,2; n.a.]	26,0 [21,5; n.a.]	26,0 [21,4; n.a.]
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n.a.: nicht auswertbar a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673 b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673 c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.							

Darüber hinaus liegen neue Ergebnisse einer nicht präspezifizierten zusätzlichen Analyse zum Gesamtüberleben (Stand 03.02.2017) vor. In Studie NP28761 beträgt das mediane Gesamtüberleben nun 31,7 Monate (95 %-KI [17,2; n.a.], 47,1 % aller Patienten sind verstorben). In Studie NP28673 beträgt es 29,2 Monate (95 %-KI [21,5; n.a.], 51,4 % aller Patienten sind verstorben). [86] Somit zeigt sich mit fortlaufender Behandlungsdauer unter Alectinib ein weiterer bedeutsamer Zugewinn an Überlebenszeit.

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt

#### 4.3.2.3.3.1.2 Morbidität

##### 4.3.2.3.3.1.2.1 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP28761 NP28673	<p>Das Tumoransprechen wird mittels folgender Endpunkte gemessen, die jeweils durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC, <i>Independent Review Committee</i>) sowie durch den Prüfarzt bestimmt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates (ORR, <i>Objective Response Rate</i>)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR, <i>Duration of Response</i>)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (DCR, <i>Disease Control Rate</i>)</li> </ul> <p>Die Analyse erfolgte für die Phase II der Studien für alle Patienten mit messbarer Erkrankung und einer Tumorbewertung bei Studienbeginn, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (<i>Response Evaluable Population</i>). Datenschnitt für die Studie NP28761 war der 22.01.2016, für die Studie NP28673 der 01.02.2016.</p> <p>Die <u>Objektive Ansprechrates (ORR) gemäß Bestimmung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC)</u> ist in beiden Studien der primäre Endpunkt. Die Primäranalyse fand statt, nachdem für alle Patienten 2 Tumormessungen durchgeführt worden waren, um ein partielles Ansprechen (PR, <i>Partial Response</i>) oder vollständiges Ansprechen (CR, <i>Complete Response</i>) zu bestätigen (mind. 12 bzw. 16 Wochen nach Studieneinschluss). Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, für die auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) eine PR oder CR bestätigt wurde. Als bestätigt gilt dabei jedes mittels bildgebender Verfahren festgestellte Ansprechen, das mindestens 28 Tage über die Feststellung des initialen Ansprechens hinaus bestand. Für die Berechnung der ORR wurde das beste Gesamtansprechen über alle Tumoruntersuchungen hinweg zugrunde gelegt. Die <u>ORR bestimmt durch den Prüfarzt</u> ist ein sekundärer Endpunkt und wird im vorliegenden Dossier als Sensitivitätsanalyse im Text dargestellt.</p> <p>Die <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u> ist definiert als Zeit von der ersten Feststellung einer PR oder CR bis zur Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien, Version 1.1) – festgestellt mittels bildgebender Verfahren – oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was früher eintrat. In die Analyse der DOR wurden nur Patienten einbezogen, bei denen eine PR oder CR festgestellt worden war. Die Daten für Patienten ohne Progression oder Tod nach PR oder CR wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung zensiert, bei welcher der Status PR oder CR bestätigt wurde.</p> <p>Die <u>Krankheitskontrollrate (DCR)</u> umfasst den Anteil der Patienten, der nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation als bestes Gesamtansprechen entweder eine CR, eine PR oder eine anhaltende, stabile Erkrankung (SD, <i>Stable Disease</i>) erreichte.</p>
	<p>CR: Complete response  DCR: Disease control rate  ORR: Objective response rate  PFS: Progression-free survival  PR: Partial response  RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  Quelle: [55, 56]</p>

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Tumoransprechens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>ASCEND-5</b>	<p>„Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde durch vier Operationalisierungen erfasst:</p> <p><u>1. Gesamtansprechrates</u> Die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen.</p> <p><u>2. Krankheitskontrollrate</u> Die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen.</p> <p><u>3. Zeit bis zum ersten Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). Zusätzlich wurde die Zeit bis zum ersten Ansprechen mittels deskriptiver Statistik dargestellt.</p> <p><u>4. Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation.</p> <p>Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.</p> <p>Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.“ [8]</p>
<p>CR: Complete response DCR: Disease control rate ORR: Overall response rate PFS: Progression-free survival PR: Partial response RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	



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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	ja*	ja	ja	ja	hoch
NP28673	hoch	ja*	ja	ja	ja	hoch

\*: Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Tumoransprechen - Gesamtansprechrate						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Tumoransprechen - Krankheitskontrollrate						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig
Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig

a: „Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“ [8]

b: „Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.“ [8]

BIRC: Blinded Independent Review Committee  
ITT: Intention to treat

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT ASCEND-5 wurde aus dem Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. [8] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Die für den Endpunkt Tumoransprechen berücksichtigten Studien NP28761 und NP28673 sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Da das Tumoransprechen den Behandlungseffekt bei Tumorerkrankungen, für die Spontanremissionen nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich sind, gegenüber der natürlichen Erkrankung plausibel darstellen kann ist es im vorliegenden Dossier ein belastbarer Endpunkt (siehe auch 4.4.1). [101]

Für die RCT ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial vom pharmazeutischen Unternehmer mit „niedrig“ für die Endpunkte Gesamtansprechrage, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens bewertet. [8] Es erfolgte keine Bewertung des Verzerrungspotenzials im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung und durch den G-BA. [10, 11] Im Kontext des vorliegenden Dokuments wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die einzelnen Arme der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Alectinib
Studie (n)	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)
<b>Objektive Ansprechrates (ORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>	
IRC basiert	24 / 41 58,5 [42,1; 73,7]
<b>Dauer des Ansprechens (DOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>	
IRC basiert	13 / 24 (54,2) 11,2 [8,0; n.a.]
<b>Krankheitskontrollrate (DCR): n / N; Rate [95 % KI]</b>	
IRC basiert	32 / 41 78,1 [62,4; 89,4]
IRC: Independent Review Committee KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: Nicht auswertbar a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 [86] * Entsprechende Daten für die platinbasierte Kombinationschemotherapie aus PROFILE 1014 (im Modul 4A des Nutzenbewertungsdossier) und für Ceritinib sind nicht verfügbar	

Unter Alectinib sprachen 58,5 % der Patienten (95 % KI [42,1; 73,7]) auf die Behandlung an. Das Ansprechen hielt im Median für 11,2 Monate an (95 % KI [8,0; n.a.]). Die Krankheitskontrollrate betrug 78,1 % (95 % KI [62,4; 89,4]) (IRC basiert). Die präferztbasierten Auswertungen bestätigten diese Ergebnisse mit einer objektiven Ansprechrates von 54,9 % (95 % KI [40,3; 68,9]) und einer Krankheitskontrollrate von 84,3 % (95 % KI [71,4; 93,0]). Das Ansprechen betrug auch gemäß präferztbasierter Auswertung 11,2 Monate (95 % KI [6,2; n.a.]). [86]

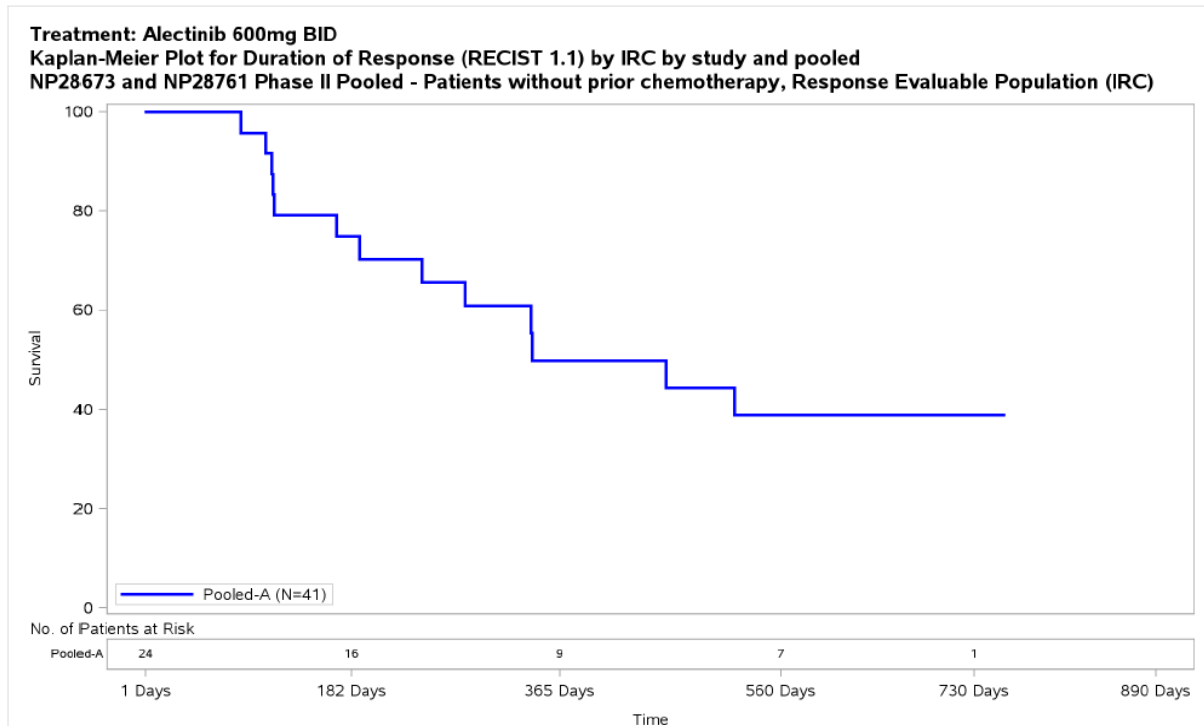


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen - Objektive Ansprechrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]
<b>Objektive Ansprechrate (ORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>						
<b>IRC / BIRC basiert</b>	63 / 128 (49,2)	49,2 [40,3; 58,2]	8 / 116 (6,9)	6,9 [3,0; 13,1]*	45 / 115 (39,1)	39,1 [30,2; 48,7]*
BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5) IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673) KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed bzw. Ceritinib behandelt wurden, nach einer Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinib-Arms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8] *Eigene Berechnung (Clopper Pearson KI)						

Unter Alectinib sprachen 49,2 % der Patienten (95 % KI [40,3; 58,2]) auf die Therapie an, unter Docetaxel bzw. Pemetrexed 6,9 % (95 % KI [3,0; 13,1]) und in Behandlung mit Ceritinib 39,1 % (95 % KI [30,2; 48,7]) der Patienten (IRC basiert resp. BIRC basiert).

Die prüfartzbasierten Auswertungen bestätigten diese Ergebnisse mit einer objektiven Ansprechrate von 51,01 % (95 % KI [42,7; 59,3]) unter Alectinib, 6,0 % (95 % KI [2,5; 12,0]) unter Docetaxel / Pemetrexed und 42,6 (95 % KI [33,4; 52,2]) unter Ceritinib. [8, 86]

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	<b>Gepoolt<sup>a</sup></b> (NP28761 und NP28673)		<b>ASCEND-5</b>		<b>ASCEND-5</b>	
	<b>Patienten mit Ereignis</b> n / N (%)	<b>Median (Monate)</b> [95 %-KI]	<b>Patienten mit Ereignis</b> n / N (%)	<b>Median (Monate)</b> [95 %-KI]	<b>Patienten mit Ereignis</b> n / N(%)	<b>Median (Monate)</b> [95 %-KI]
<b>Dauer des Ansprechens (DOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>						
<b>IRC / BIRC basiert</b>	39 / 63 (61,9)	14,9 [10,9; 20,4]	4 / 8 (50,0)	8,3 [3,5; n.e.]	29 / 45 (64,4)	6,9 [5,4; 8,9]
BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5) IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673) KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.e.: nicht erreicht a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]						

Die Dauer des Ansprechens betrug unter Alectinib 14,9 Monate (95 % KI [10,9; 20,4]). Unter Therapie mit Docetaxel / Pemetrexed hielt das Ansprechen 8,3 Monate (95 % KI [3,5; n.e.]) an, unter Ceritinib 6,9 Monate (95 % KI [5,4; 8,9]); (IRC basiert bzw. BIRC basiert).

Die Ergebnisse der prüfartztbasierten Auswertung bestätigten die Dauer des Ansprechens unter Alectinib mit 14,1 Monaten (95 %KI [11,1; 18,8]). Das Ansprechen unter Docetaxel / Pemetrexed bzw. Ceritinib war mit einer Dauer von 4,3 Monaten (95 %KI [2,8; n. e.]) bzw. 5,9 Monaten (95 %KI [5,4; 9,7]) [8, 86] gemäß prüfartztbasierter Auswertung kürzer als in der Auswertung gemäß BIRC.

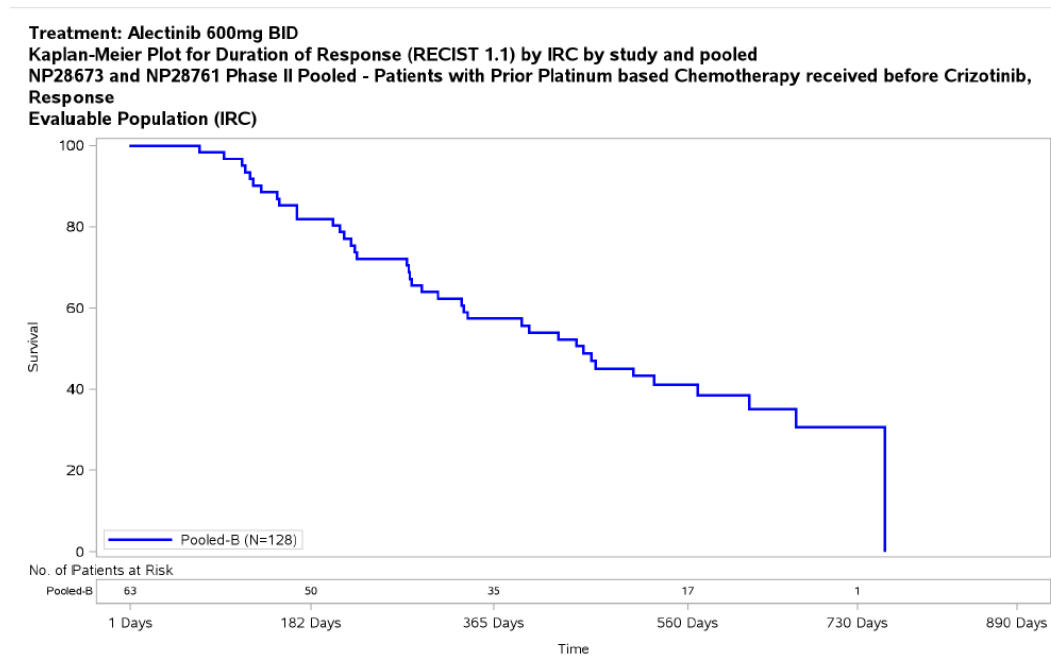


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

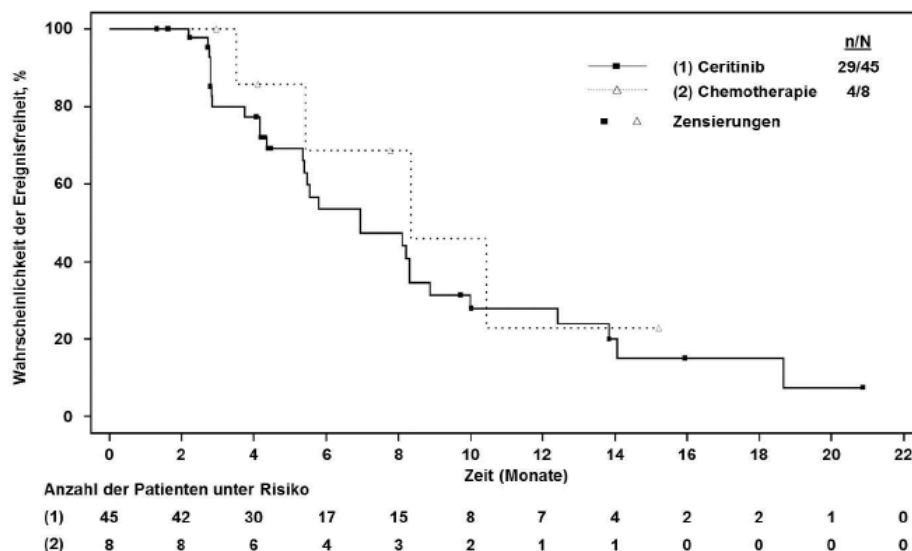


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des Ansprechens (Tumorevaluation durch das BIRC), für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel/Pemetrexed und Ceritinib [8]

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen – Krankheitskontrollrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]
<b>Krankheitskontrollrate (DCR): n / N; Rate [95 % KI]</b>						
<b>IRC / BIRC basiert</b>	105 / 128	82,0 [74,3; 88,3]	42 / 116 (36,2)	36,2 [27,5; 45,7]	88 / 115 (76,5)	76,5 [67,7; 83,9]
BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5) IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673) KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]						

Die Krankheitskontrollrate betrug unter Alectinib 82,0 % (95 % KI [74,3; 88,3]), unter Docetaxel / Pemetrexed 36,2 % (95 % KI [27,5; 45,7]) und unter Ceritinib 76,5 % (95 % KI [67,7; 83,9]); (IRC basiert resp. BIRC basiert).

Die prüfartzbasierte Auswertung bestätigte diese Ergebnisse mit einer Krankheitskontrollrate von 86,6 % (95 % KI [80,0; 91,6]) unter Alectinib, 37,9 % (95 % KI [29,1; 47,4]) unter Docetaxel / Pemetrexed und 80,0 % (95 % KI [71,5; 86,9]) unter Ceritinib. [8, 86]



Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>c</sup>
<b>Objektive Ansprechrate (ORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>							
IRC basiert	5 / 15 33,3 [11,8; 61,6]	19 / 26 73,1 [52,2; 88,4]	22 / 38 57,9 [40,8; 73,7]	41 / 90 45,6 [35,0; 56,4]	35 / 67 52,2 [39,7; 64,6]	62 / 122 50,8 [41,6; 60,0]	97 / 189 51,32 [44,0; 58,6]
<b>Dauer des Ansprechens (DOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>							
IRC basiert	5 / 5 (100) 6,2 [2,8; 9,3]	8 / 19 (42,1) n.a. [11,2; n.a.]	12 / 22 (54,5) 14,9 [6,9; n.a.]	27 / 41 (65,9) 14,7 [10,2; 21,9]	20 / 35 (57,1) 14,9 [6,9; n.a.]	36 / 62 (58,1) 15,2 [11,2; 24,9]	56 / 97 (57,7) 14,9 [11,1; 20,4]
<b>Krankheitskontrollrate (DCR): n / N; Rate [95 % KI]</b>							
IRC basiert	10 / 15 66,7 [38,4; 88,2]	22 / 26 84,6 [65,1; 95,6]	34 / 38 89,5 [75,2; 97,1]	71 / 90 78,9 [69,0; 86,8]	53 / 67 79,1 [67,4; 88,1]	96 / 122 78,7 [70,4; 85,6]	149 / 189 78,8 [72,3; 84,4]
KI: Konfidenzintervall							
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n.a.: nicht auswertbar							
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673							
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673							
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.							
Quelle: [86]							

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.1.2.2 ZNS-Ansprechen – 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 4-78: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP28761 NP28673	<p>Das ZNS-Ansprechen wird mittels folgender Endpunkte gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive ZNS-Ansprechrage (CORR, <i>CNS Objective Response Rate</i>)</li> <li>• Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR, <i>CNS Duration of Response</i>)</li> <li>• ZNS-Progressionsrate (CPR, <i>CNS Progression Rate</i>)</li> </ul> <p>Die Endpunkte wurden jeweils durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC, <i>Independent Review Committee</i>) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) und der RANO-Kriterien (<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>) bestimmt. Datenschnitt für die Studie NP28761 war der 22.01.2016, die Studie NP28673 der 01.02.2016.</p> <p>Die <u>objektive ZNS-Ansprechrage (CORR)</u> ist definiert als der Anteil der Patienten, der ein partielles Ansprechen (PR, <i>Partial Response</i>) oder vollständiges Ansprechen (CR, <i>Complete Response</i>) der zu Studienbeginn gemessenen ZNS-Läsionen gemäß RECIST (Version 1.1) bzw. gemäß RANO zeigte. Dies bedeutet einen Rückgang von mindestens 30 % der Summe der größten Durchmesser messbarer ZNS-Läsionen gegenüber Studienbeginn. Eine Bestätigung des nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) festgestellten Ansprechens war nicht erforderlich. Die Auswertung erfolgte für diejenigen Patienten der <i>Response Evaluable Population</i>, die zu Studienbeginn messbare ZNS-Läsionen aufwiesen.</p> <p>Die <u>Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR)</u> ist definiert als die Zeit von der ersten Beobachtung eines ZNS-Ansprechens (PR oder CR) bis zur ersten Beobachtung einer ZNS-Progression oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. In die Auswertung gingen die Patienten der <i>Response Evaluable Population</i> ein, die eine PR oder CR der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen aufwiesen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung weder eine Krankheitsprogression hatten noch verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorbeurteilung (RECIST oder RANO) zensiert. Diese Analyse wurde für die Subgruppe der Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Baseline durchgeführt.</p> <p>Die <u>ZNS-Progressionsrate (CPR)</u> ist definiert als Auftreten neuer ZNS-Läsionen oder einer Progression von zu Studienbeginn bestehenden ZNS-Läsionen (RECIST oder RANO). Das bedeutet für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten <u>ohne</u> ZNS-Läsionen zu Studienbeginn: Auftreten neuer ZNS-/Hirnläsionen nach Studienbeginn.</li> <li>• Patienten <u>mit</u> ZNS-Läsionen zu Studienbeginn: Zunahme der Summe der längsten Durchmesser der zu Studienbeginn messbaren ZNS-/Hirnläsionen um <math>\geq 20\%</math> im Vergleich zum Tiefstwert (Nadir) und/oder Fortschreiten der zu Studienbeginn nicht-messbaren ZNS-Läsionen und/oder neue ZNS/Hirnläsionen nach Studienbeginn.</li> </ul> <p>Die Analyse wurde für die Safety-Population durchgeführt. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten und jeweils in Phase II der Studien behandelt wurden, unabhängig vom Vorliegen von ZNS-Läsionen zu Studienbeginn.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten mittels eines Modells konkurrierender Risiken (Progression anderer Läsionen, Tod). Patienten, die weder eine ZNS-Progression noch eine Progression anderer Läsionen erfahren hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Studienbeginn wurden zum Zeitpunkt der ersten Dosisgabe zensiert.</p>
<p>CR: Complete response CDOR: CNS duration of response</p>	

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
	CORR: Overall CNS response rate CPR: CNS progression rate PR: Partial response PFS: Progression-free survival RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quelle: [55, 56]

Tabelle 4-79: Operationalisierung des ZNS-Ansprechens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
ASCEND-5	<p>„Der Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen“ wurde durch drei Operationalisierungen erfasst:</p> <p><u>1. Intrakranielle Gesamtansprechrage</u> Die intrakranielle Gesamtansprechrage (overall intracranial response rate, OIRR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen.</p> <p><u>2. Intrakranielle Krankheitskontrollrate</u> Die intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien aufwiesen.</p> <p><u>3. Dauer des intrakraniellen Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur ersten dokumentierten intrakraniellen Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation.</p> <p>Das intrakranielle Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer Evidenz bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn Hirnmetastasen vorlagen, auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt, die eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen zu Studienbeginn erlauben.</p> <p>Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.“ [8]</p>
<p>CR: Complete response IDCR: Intracranial disease control rate OIRR: Overall intracranial response rate PFS: Progression-free survival PR: Partial response RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

Ein Vergleich der Operationalisierungen des ZNS-Ansprechens in den Studien zu Alectinib (NP28761 und NP28673) und der Studie ASCEND-5 zeigt, dass diese nicht für alle Endpunkte übereinstimmen. Die Endpunkte objektive ZNS-Ansprechrage und Dauer des ZNS-Ansprechens sind vergleichbar. In den Studien zu Alectinib wird zusätzlich die ZNS-Progressionsrate gemessen, in der Studie ASCEND-5 die intrakranielle Krankheitskontrollrate. Für die Gegenüberstellung der Ergebnisse werden aus der Studie ASCEND-5 daher nur die

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

Ergebnisse zur objektiven ZNS-Ansprechrates und zur Dauer des ZNS-Ansprechens verwendet.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ZNS-Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
NP28673	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch

a: Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ZNS-Ansprechen in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZNS-Ansprechen - Intrakranielle Gesamtansprechrates						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
ZNS-Ansprechen - Intrakranielle Krankheitskontrollrate						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig
ZNS-Ansprechen - Dauer des intrakraniellen Ansprechens						
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	niedrig

a: „Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“ [8]

b: „Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.“ [8]

BIRC: Blinded Independent Review Committee

ITT: Intention to treat

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT ASCEND-5 wurde aus dem Nutzendossier des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. [8] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Die für den Endpunkt ZNS-Ansprechen berücksichtigten Studien NP28761 und NP28673 sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt ZNS-Ansprechen als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Analog zum Tumoransprechen ist auch das ZNS-Ansprechen dennoch ein belastbarer Endpunkt in einarmigen onkologischen Studien (siehe auch 4.4.1). [101]

Für die RCT ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial vom pharmazeutischen Unternehmer mit „niedrig“ für die Endpunkte intrakranielle Gesamtansprechrates, intrakranielle Krankheitskontrollrate und Dauer des intrakraniellen Ansprechens bewertet. [8] Es erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung und durch den G-BA. [10, 11] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die einzelnen Arme der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten Population	Alectinib
Studie (n)	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)
<b>Objektive ZNS-Ansprechrare (CORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>	
IRC basiert nach RECIST	7 / 10 70,0 [34,8; 93,3]
<b>Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>	
IRC basiert nach RECIST	4 / 7 (57,1) 3,7 [2,2; n.a.]
<b>ZNS-Progressionsrate (CPR): n / N; Rate [95 % KI]</b>	
IRC basiert nach RECIST	13 / 51 25,5 [14,3; 39,6]
IRC: Independent Review Committee KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar. RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib* in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 [86] * Entsprechende Daten für die platinbasierte Kombinationschemotherapie aus PROFILE 1014 (basierend auf dem Modul 4A der Nutzenbewertung) und für Ceritinib sind nicht verfügbar	

Der Anteil der Patienten, der in Behandlung mit Alectinib ein Ansprechen der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen zeigte, betrug 70,0 % (95 % KI [34,8; 93,3]). Das Ansprechen hielt im Median für 3,7 Monate (95 % KI [2,2; n.a.]) an. Bei 25,5 % der Patienten (95 % KI [14,3; 39,6]) waren zum Zeitpunkt des Datenschnittes neue ZNS-Läsionen oder eine Progression der zu Studienbeginn messbaren ZNS-Läsionen aufgetreten (IRC basiert nach RECIST).

Der Anteil der Patienten mit ZNS-Ansprechen nach RANO betrug unter Alectinib 28,6 % (95 % KI [3,7; 71]) und die ZNS-Progressionsrate nach RANO betrug 27,5 % (95 % KI [15,9; 41,7]). Bei der Auswertung zur Dauer des ZNS-Ansprechens wurde alle Patienten zensiert.



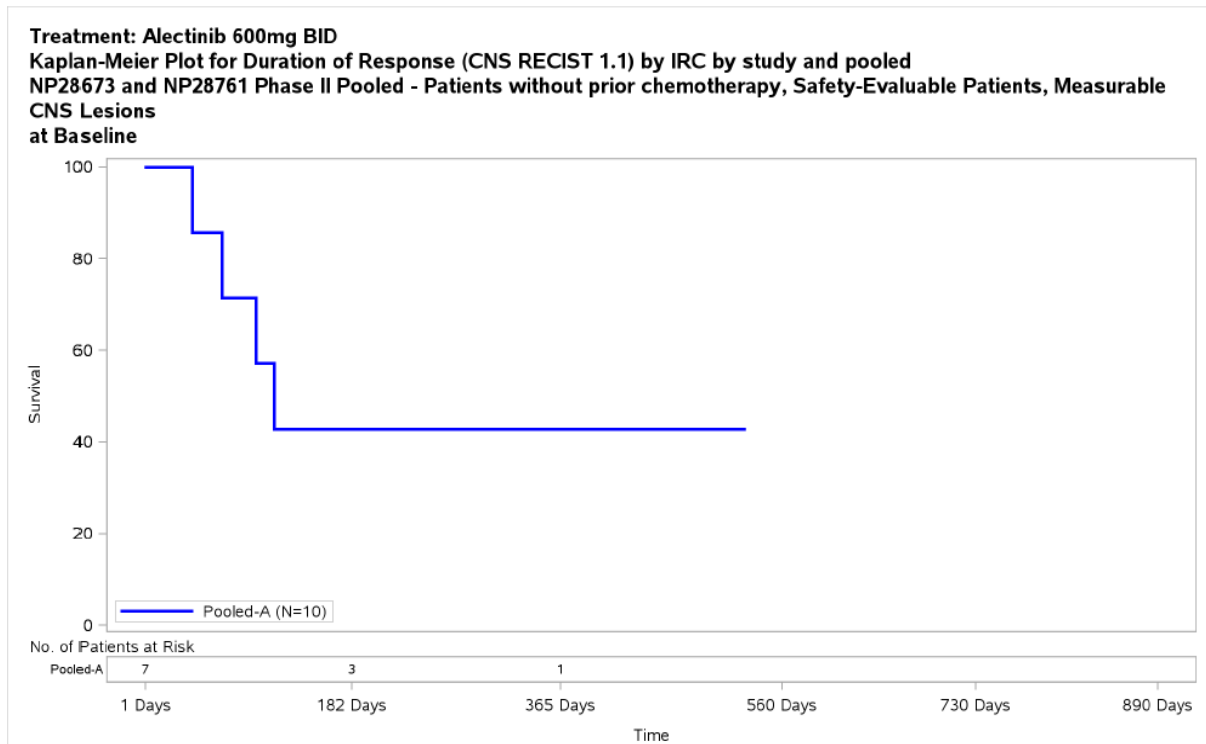


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des ZNS-Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - Objektive ZNS-Ansprechrates für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]
<b>Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>						
<b>IRC RECIST / BIRC basiert</b>	23 / 38	60,5 [43,4; 76,0]	2 / 67 (3,0)	3,0 [0,4; 10,4]	7 / 66 (10,6)	10,6 [4,4; 20,6]
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5)            IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673)            KI: Konfidenzintervall            n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse            n.v.: nicht verfügbar            a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]            b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p>						

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die objektive ZNS-Ansprechrates 60,5 % (95 % KI [43,4; 76,0]), für Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed 3,0 % (95 % KI [0,4; 10,4]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 10,6 % (95 % KI [4,4; 20,6]); (IRC bzw. BIRC basiert nach RECIST).

Die objektive Ansprechrates nach RANO war unter Alectinib mit 55,9 % (95 % KI [37,9; 72,8]) etwas niedriger als nach RECIST. [86] Zu Docetaxel / Pemetrexed und zu Ceritinib waren keine Auswertungen nach RANO verfügbar.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - Dauer des ZNS-Ansprechens - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Docetaxel /Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>		<b>ASCEND-5</b>		<b>ASCEND-5</b>	
	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N(%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>
<b>Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR): n / N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>						
<b>IRC RECIST / BIRC basiert</b>	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	5 / 7 (71,4)	8,3 [2,7; 8,8]
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5)            IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673)            KI: Konfidenzintervall            n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse            n.a.: nicht auswertbar; n.e.: nicht erreicht; n.v.: nicht verfügbar            a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]            b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel oder Pemetrexed bzw. Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p>						

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens 11,1 Monate (95 % KI [8,8; n.a.]), für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 8,3 Monate (95 % KI [2,7; 8,8]). Für die Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed konnte die mediane Dauer des ZNS-Ansprechens nicht berechnet werden, da zu wenige Ereignisse vorlagen.

Die IRC basierte Auswertung nach RANO bestätigte dieses Ergebnis mit einer Dauer des ZNS-Ansprechens von 11,1 Monaten (95 KI [7,6; n.a.]) unter Alectinib. [86] Zu Docetaxel / Pemetrexed oder Ceritinib waren keine Auswertungen nach RANO verfügbar.

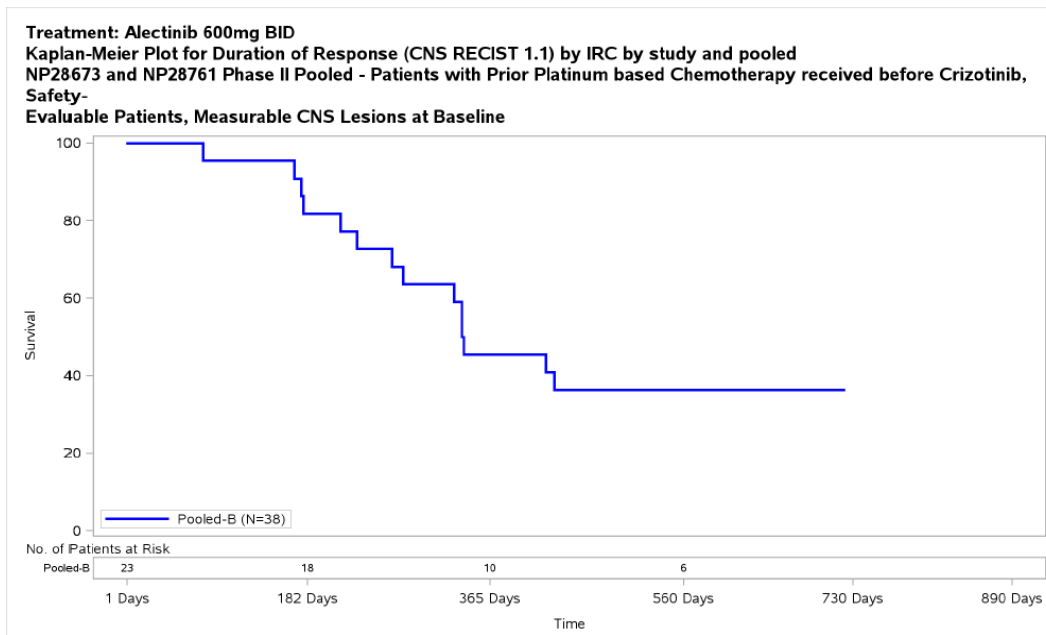


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des ZNS-Ansprechens, IRC basiert für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

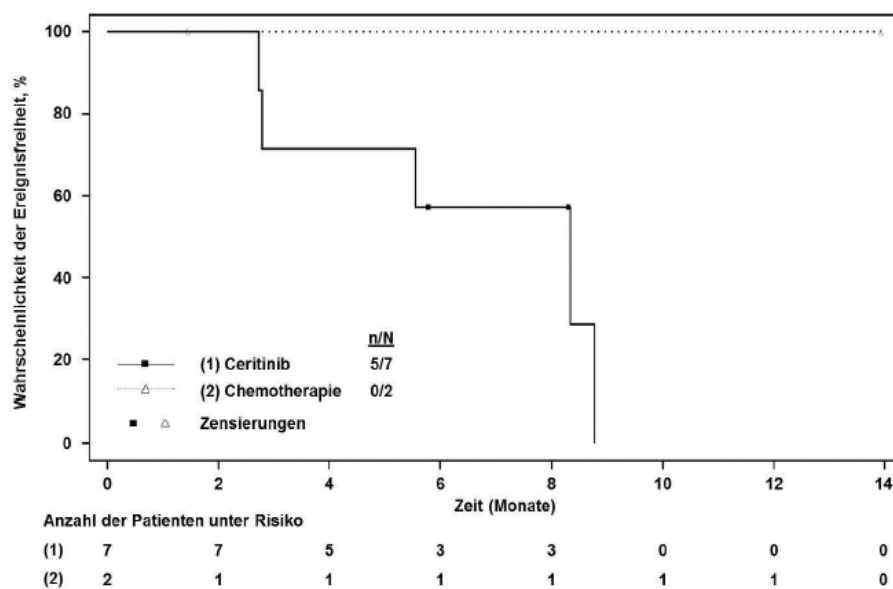


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für Dauer des intrakraniellen Ansprechens (Tumorevaluation durch das BIRC) für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [8]

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen - ZNS-Progressionsrate - für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]
<b>ZNS-Progressionsrate (CPR): n / N; Rate [95 % KI]</b>						
IRC RECIST basiert	41 / 149 (27,5)	27,5 [20,5; 35,4]	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5)            IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673)            KI: Konfidenzintervall            n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse            n.v.: nicht verfügbar            n.z.: nicht zutreffend            a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]            b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie.[8]</p>						

Die ZNS-Progressionsrate betrug bei Patienten unter Alectinib 27,5% (95 %KI [20,5; 35,4], IRC basiert nach RECIST). Die IRC basierte Auswertung nach RANO bestätigte dieses Ergebnis mit einer ZNS-Progressionsrate von 29,5 % (95 %KI [22,4; 37,6]) unter Alectinib. [86]

Für die Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie oder mit Ceritinib liegen aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen keine Daten vor, die für einen Vergleich geeignet sind.

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-86: Tabelle: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt ZNS-Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>c</sup>
<b>Studie</b>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>c</sup>
<b>Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR): n / N; Rate [95 % KI]</b>							
IRC basiert	4 / 5 80,0 [28,4; 99,5]	3 / 5 60,0 [14,7; 94,7]	6 / 9 66,7 [29,9; 92,5]	17 / 29 58,6 [38,9; 76,5]	12 / 16 75,0 [47,6; 92,7]	20 / 34 58,8 [40,7; 75,4]	32 / 50 64,0 [49,2; 77,1]
<b>Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR): n/N (%); Mediane Dauer in Monaten [95 % KI]</b>							
IRC basiert nach RECIST	2 / 4 (50,0) n.a. [1,4; n.a.]	2 / 3 (66,7) 3,2 [2,2; n.a.]	4 / 6 (66,7) 11,1 [10,8; n.a.]	10 / 17 (58,8) 12,5 [7,6; n.a.]	6 / 12 (50,0) 11,1 [5,8; n.a.]	12 / 20 (60,0) 11,1 [7,1; n.a.]	18 / 32 (56,3) 11,1 [7,6; n.a.]
<b>ZNS-Progressionsrate (CPR): n / N; Rate [95 % KI]</b>							
IRC basiert nach RECIST	5 / 23 21,7 [7,5; 43,7]	8 / 28 28,6 [13,2; 48,7]	13 / 46 28,3 [16,0; 43,5]	28 / 103 27,2 [18,9; 36,8]	23 / 87 26,4 [17,6; 37,0]	39 / 138 28,3 [20,9; 36,6]	62 / 225 27,6 [21,8; 33,9]
KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n.a.: nicht auswertbar, n.z.: nicht zutreffend							
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673							
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673							
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.							
Quelle: [86]							

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.1.2.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP28761 NP28673	<p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS, <i>Progression Free Survival</i>) gemäß IRC (<i>Independent Review Committee</i>)- und Prüfarztbeurteilung</u></p> <p>PFS war definiert als die Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod, je nachdem, was früher eintrat. Eine Krankheitsprogression wurde nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.</p> <p>Die Analyse erfolgte jeweils für die Phase II der Studien für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (<i>Safety Population</i>). Der Datenschnitt erfolgte für die Studie NP28761 am 22.01.2016 und für die Studie NP28673 am 01.02.2016.</p> <p>Die Daten der überlebenden Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes keine Progression aufgetreten war oder die während der Nachbeobachtung aus der Studie ausgeschieden (<i>lost to follow-up</i>), wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung der Behandlungs- bzw. Nachbeobachtungsphase zensiert, bei der Progressionsfreiheit festgestellt worden war. Patienten, für die nach Studienbeginn keine weitere Untersuchung mehr durchgeführt wurde, wurden zum Datum der ersten Gabe der Studienmedikation zensiert.</p>



Tabelle 4-88: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation von objektiver Tumorprogression oder Tod.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall) als Effektschätzer (HR und dessen Konfidenzintervall aus Proportional Hazards Regressionsmodell nach Cox, adjustiert für ECOG-PS, Rasse und Hirnmetastasen). Der einseitige p-Wert wurde aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit den Faktoren ECOG PS, Rasse und Hirnmetastasen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die Full Analysis Population.“ [9]</p>
<b>ASCEND-5</b>	<p>„Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert.</p> <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch den Prüfarzt vorgenommen.</p> <p>Tumorevaluationen erfolgten beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin entsprechende Untersuchungen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt.“ [8]</p>
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee  PFS: Progression-free survival  RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch
NP28673	hoch	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	hoch

a: Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
ASCEND-5	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	niedrig

a: „Die Beurteilung der radiologischen und photographischen Evidenz erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“ [8]  
 BIRC: Blinded Independent Review Committee  
 Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen-dossier der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Die für den Endpunkt progressionsfreies Überleben berücksichtigten Studien NP28761 und NP28673 sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

Für die RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer mit „niedrig“ bewertet. [8, 9] Es erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials im Rahmen der IQWiG-Nutzenbewertung und durch den G-BA. [10, 11, 13, 15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie PROFILE 1014 und beide Arme der Studie ASCEND-5 als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS): n/N (%); Median in Monaten [95 % KI]</b>				
<b>IRC / IRR basiert</b>	33 / 51 (64,7)	8,4 [5,6; 16,6]	137 / 171 (80,1)	7,0 [6,8; 8,2]
IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673) IRR: Unabhängiges radiologisches Review (Independent Radiology Review, bei PROFILE 1014) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9] c: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dossiers da. *Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar				

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug das mediane progressionsfreie Überleben, bewertet durch ein unabhängiges Reviewkomitee, 8,4 Monate (95 R% KI [5,6; 16,7]; IRC), für Patienten in Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie 7,0 Monate (95 % KI [6,8; 8,2]; IRR).

Die prüfartzbasierten Auswertungen bestätigten diese Ergebnisse mit einem medianen PFS von 7,6 Monaten (95 %KI [4,0; 12,7]) unter Alectinib und 7,0 Monaten (95 %KI [5,8; 8,3]) unter platinbasierter Kombinationschemotherapie. [9, 86]

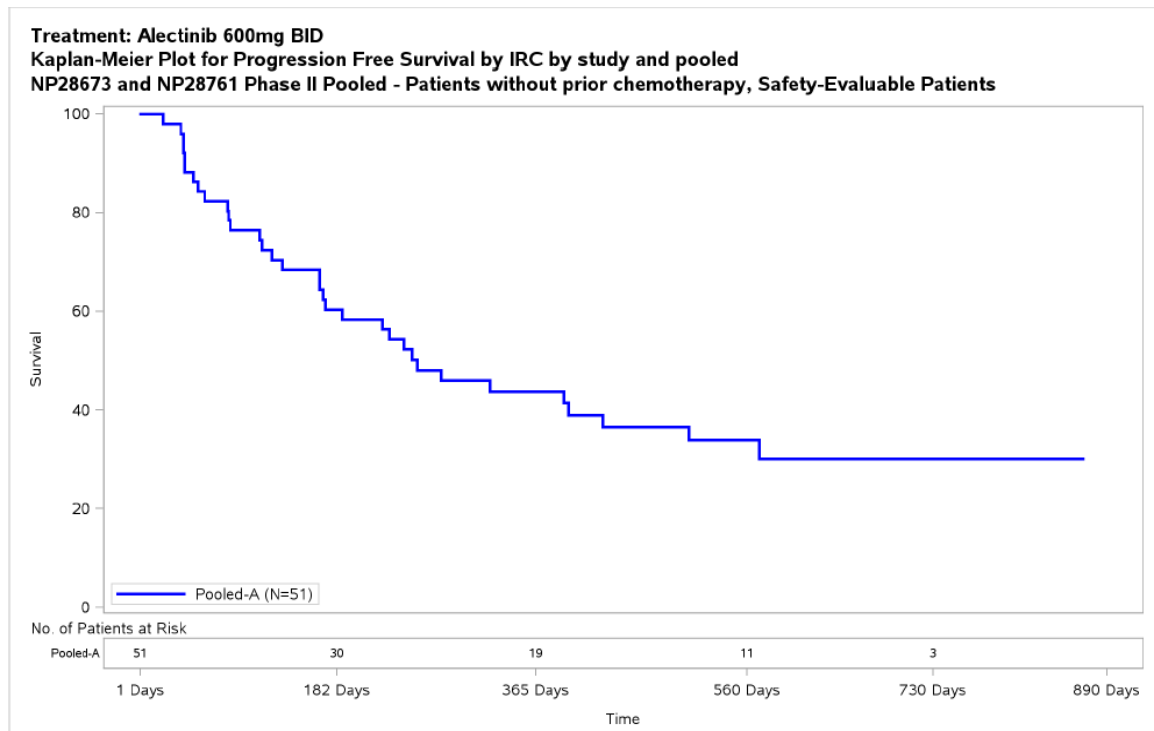


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

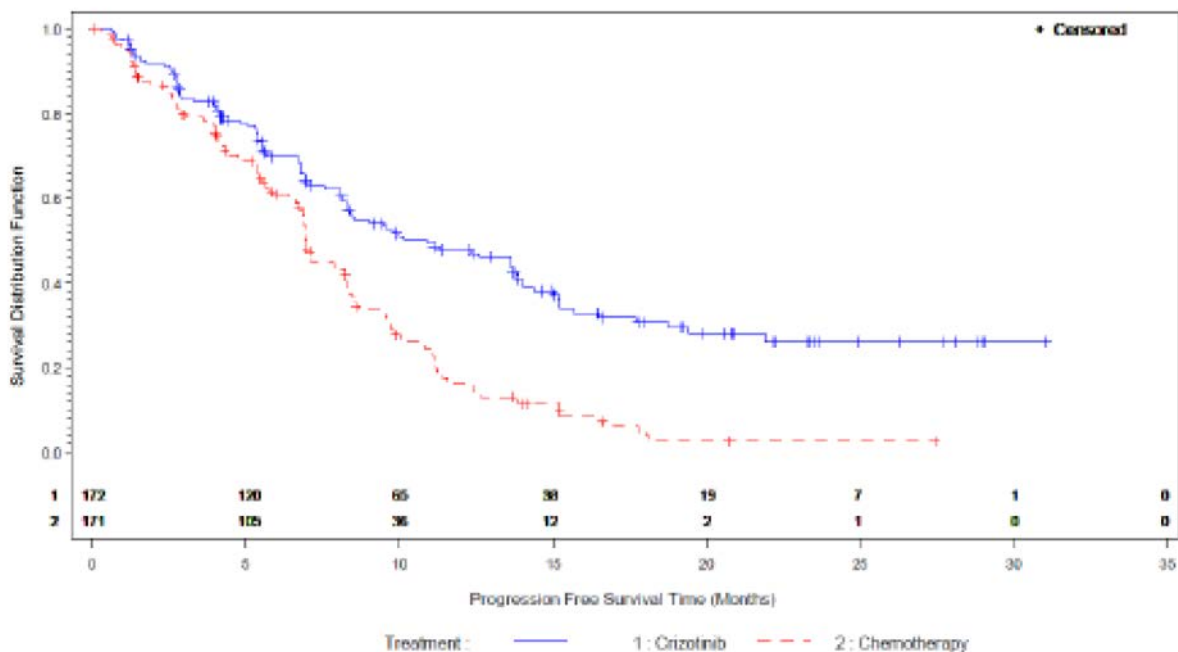


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreiem Überleben, für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [9]

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5		ASCEND-5	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS): n/N (%); Median in Monaten [95 % KI]</b>						
<b>IRC / BIRC basiert</b>	107 / 149 (71,8)	8,8 [6,3; 12,6]	89 / 116 (76,7)	1,6 [1,4; 2,8]	83 / 115 (72,2)	5,4 [4,1; 6,9]
IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673) BIRC: Blinded Independent Review Committee (ASCEND-5) KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie.[8]						

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug das mediane progressionsfreie Überleben, bewertet durch ein unabhängiges Review Komitee, 8,8 Monate (95 R% KI [6,3; 12,6]; IRC). Bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed war das mediane progressionsfreie Überleben nach 1,6 Monaten (95 % KI [1,4; 2,8]; BIRC) erreicht, bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 5,4 Monaten (95 % KI [4,1; 6,9]; BIRC).

Unter Alectinib und unter Ceritinib war das prüfartzbasierte mediane PFS mit 9,8 Monaten (95 % KI [8,1; 12,8]) bzw. 6,7 Monaten (95 % KI [4,4; 7,9]) jeweils länger als das IRC basierte PFS. [8, 86] Für Docetaxel / Pemetrexed bestätigte die prüfartzbasierte Auswertung das Ergebnis mit einem medianen PFS von 1,6 Monaten (95 % KI [1,4; 2,6]). [8]

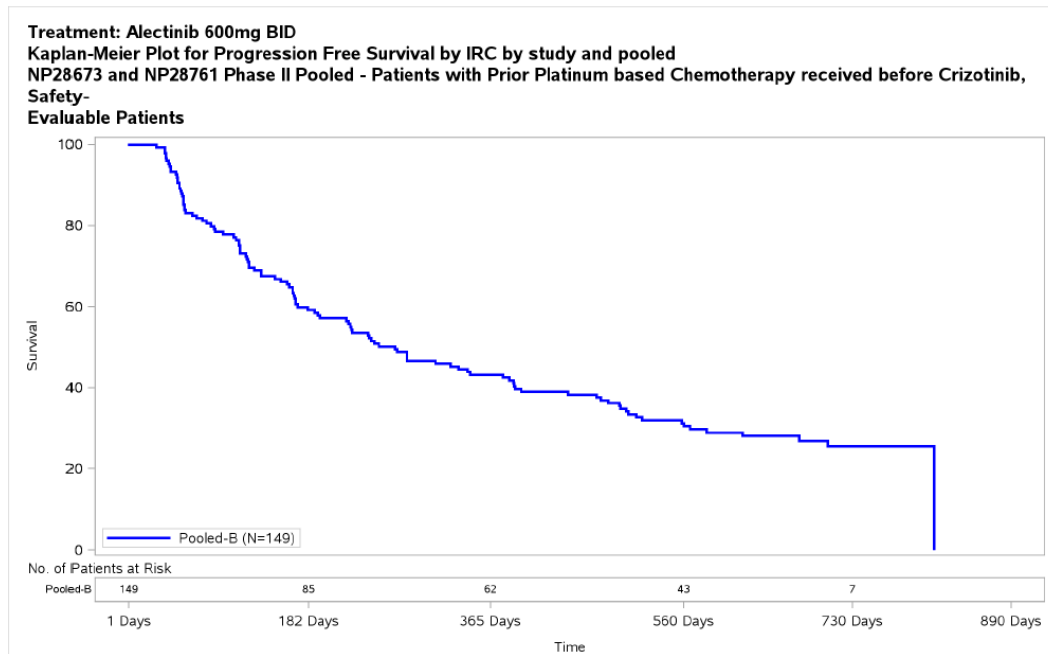


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitte vom 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673 [86]

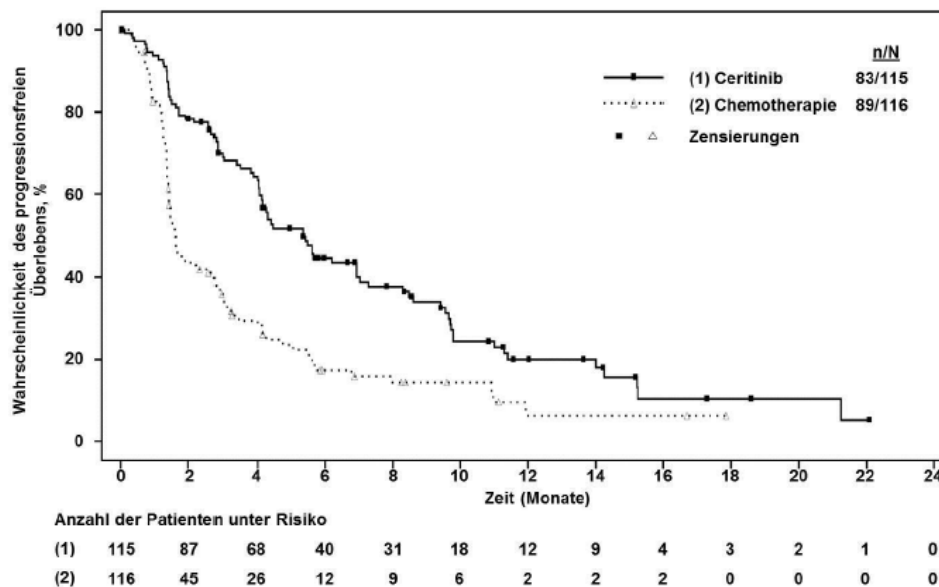


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben (Tumorevaluation durch das BIRC), für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien [8]

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien, alle Teilpopulationen

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation		
	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>c</sup>
<b>Patienten mit Ereignis n / N (%), Median (Monate) [95 %-KI]</b>							
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>							
IRC basiert	16 / 23 (69,6) 8,0 [2,8; 14,0]	17 / 28 (60,7) 12,8 [5,6; n.a.]	31 / 46 (67,4) 8,8 [6,2; 16,3]	76 / 103 (73,8) 8,9 [5,6; 12,8]	58 / 87 (66,7) 8,2 [6,3; 12,6]	98 / 138 (71,0) 8,9 [5,6; 12,8]	156 / 225 (69,3) 8,3 [7,0; 11,3]
<p>KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  n.a.: nicht auswertbar</p> <p>a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>							



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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.1.2.4 Symptomatik 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 4-94: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung																				
<b>NP28761</b>	<p>Der EORTC-QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>In der Studie NP28761 wurden der EORTC-QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Beginn des ersten Zyklus, danach am Tag 1 des dritten Zyklus, und folgend am Tag 1 jedes ungeraden Zyklus, bis zur letzten Studiervisite. In der Studie NP28673 wurde der EORTC-QLQ-C30 nicht eingesetzt.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik im vorliegenden Dossier werden aus dem EORTC-QLQ-C30 die Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [46, 47]</p> <table border="1" data-bbox="339 1182 1066 1664"> <thead> <tr> <th>Symptomskalen</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>EORTC-QLQ-C30</b></td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Schlafstörungen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Obstipation</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-Event Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) und Responderanalysen dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Analysepopulation ist die Safety-Population. Der dargestellte Datenschnitt ist der 22.01.2016.</p>	Symptomskalen	Anzahl Fragen	<b>EORTC-QLQ-C30</b>		Schmerzen	2	Dyspnoe	1	Fatigue	3	Schlafstörungen	1	Diarrhoe	1	Übelkeit und Erbrechen	2	Appetitverlust	1	Obstipation	1
Symptomskalen	Anzahl Fragen																				
<b>EORTC-QLQ-C30</b>																					
Schmerzen	2																				
Dyspnoe	1																				
Fatigue	3																				
Schlafstörungen	1																				
Diarrhoe	1																				
Übelkeit und Erbrechen	2																				
Appetitverlust	1																				
Obstipation	1																				
Quelle: [55, 56]																					

Tabelle 4-95: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für Tumorpatienten spezifischen) Lebensqualität. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn, zu jedem Zyklus-Beginn sowie am Studienende bzw. -abbruch ausgefüllt. Dies geschah jeweils vor jedweder Behandlung, Testung oder dem Arztkontakt. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität fünf funktionale Domänen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und acht Symptome bzw. Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Therapie abfragen.</p> <p>Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100.</p> <p>Für den globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität und die funktionalen Domänen gilt: je höher der Wert, desto besser der Zustand des Patienten.</p> <p>Für die Symptome/Symptomskalen und die finanziellen Schwierigkeiten gilt: je höher der Wert, desto höher ist die Belastung der Symptome/Probleme des Patienten.</p> <p>In diesem Abschnitt sind Responderanalysen dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht hat (über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg).</p> <p>Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung (time-to-deterioration) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Studienende (EOT = End of Treatment) beider Studienarme dargestellt sowie die Differenzen dieser mittleren Änderungen zwischen den Studienarmen.</p> <p>Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Berechnung der Differenzen erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-C30-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.“ [9]</p>
<b>ASCEND-5</b>	<p>Angaben zur Operationalisierung aus dem Nutzendossier:</p> <p>„Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung<sup>a</sup>, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. EinzelItems zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.“ [8]</p> <p>Bewertung der vorgelegten Auswertungen im Rahmen der Stellungnahme durch den G-BA:</p> <p>„Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt, die auf eine dauerhafte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert abstellen, d.h. eine entsprechende Verschlechterung musste sich auch in den Folgewerten zeigen, um als Ereignis gewertet zu werden.</p> <p>Grundsätzlich werden solche Analysen, die auch den zeitlichen Verlauf einer Verschlechterung bzw. Veränderung darstellen, insbesondere bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, als adäquat und sinnvoll erachtet. Bei vielen Krankheitssymptomen – zum Beispiel bei den für das Anwendungsgebiet NSCLC wichtigen Endpunkten Schmerzen und Luftnot, die bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch behandelt werden (müssen), ist es nicht sachgerecht primär das Kriterium einer dauerhaften Verschlechterung anzulegen.</p> <p>Im vorliegenden Fall ließen sich diese Analysen nicht sinnvoll interpretieren und konnten daher auch nicht herangezogen werden, insbesondere da in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe bei einem deutlichen Anteil der Patienten gar keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden.</p> <p>In Reaktion auf den entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.“ [11]</p> <p>Da die Operationalisierung der im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Analysen zu Ceritinib mit der Operationalisierung in den Studien zu Alectinib vergleichbar ist, werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier verwendet.</p>
	<p>a:“Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-LC13, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; LCSS, Lung Cancer Symptom Scale.” [8]</p>

In der Studie PROFILE 1014 sind die Responderanalysen anders operationalisiert als in der Studie NP28761 zu Alectinib. Daher werden aus PROFILE 1014 nur die Time-to-Event Analysen für die Gegenüberstellung mit Ergebnissen zu Alectinib verwendet.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ASCEND-5	neidrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen-dossier der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Die Endpunkte zur Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-C30) wurden nur in einer der beiden einarmigen, multizentrischen interventionellen Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation erhoben (NP28761). Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-98) liegen bis zur Woche 78 bei über 70 %.

Für die Studie PROFILE 1014 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [9] Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial als potentiell hoch ein. [13] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt Sympto-

matik als potentiell hoch verzerrt, da es sich um ein offenes Studiedesign handelt und eine Verblindung demnach fehlt. [15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dient.

Für die Studie ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. [8] Aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen sieht das IQWiG eine potenzielle informative Zensierung und schätzt das Verzerrungspotenzial als hoch ein. [12] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt Symptomatik als hoch verzerrt aufgrund der potentiellen informativen Zensierung. [11] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die einzelnen Arme der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

Tabelle 4-98: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie NP28761

Patienten-Population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	NP28761		NP28761		NP28761	
Studie	N	Minimum n in %	N	Minimum n in %	N	Minimum n in %
Visite						
Baseline	23	91	46	89	87	90
Woche 6	22	91	45	85	83	84
Woche 12	18	86	41	87	73	84
Woche 18	17	89	37	85	67	86
Woche 24	13	82	31	76	56	79
Woche 30	11	85	30	80	51	80
Woche 36	10	91	28	90	47	88
Woche 42	10	100	26	82	45	87
Woche 48	10	90	25	91	44	91
Woche 54	8	70	24	83	41	80
Woche 60	8	113*	22	83	40	93
Woche 66	8	88	20	91	37	85
Woche 72	7	75	18	90	34	89
Woche 78	7	86	46	89	30	88
Woche 84	4	57	15	78	22	73
Woche 90	1	50	13	80	16	73
Woche 96	1	50	9	69	11	69
Woche 102	n.v.	n.v.	3	56	4	55
Woche 108	n.v.	n.v.	1	33	1	25
Woche 114	n.v.	n.v.	1	100	1	100
Woche 120	n.v.	n.v.	1	100	1	100

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt  
n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom oder jegliche Domäne zum Erhebungszeitpunkt  
\*Fragebögen, die zu ungeplanten Visiten eingesetzt wurden, wurden zur nächsten regulären Visite hinzugezählt. In Einzelfällen kann dies zu Rücklaufquoten über 100 % führen. Die vollständigen Rücklaufquoten für jede Skala inkl. ungeplanter Visiten sind Modul 5 zu entnehmen.  
n.v.: nicht verfügbar  
Für die Studie PROFILE 1014 wurden keine Rücklaufquoten im Nutzendossier dargestellt. [9]  
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761  
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel,

Patienten-Population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>
<b>Studie</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28761</b>
Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 c: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. Quelle: [86]			

*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.*



Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib			Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
		NP28761 <sup>a</sup>		PROFILE 1014	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]**	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
Schmerzen	10 / 22 (45,5)	309 [84; n.a.]	10,2 [2,8; n.a.]	89 / 163 (54,6)	2,2 [1,3; 4,3]
Dyspnoe	7 / 21 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	n.a. [2,8; n.a.]	64 / 163 (39,3)	8,7 [4,7; 8,7]
Schlafstörungen	8 / 22 (36,4)	511 [209; n.a.]	16,8 [6,9; n.a.]	82 / 163 (50,3)	3,6 [1,5; 8,7]
Fatigue	10 / 22 (45,5)	294 [85; n.a.]	9,7 [2,8; n.a.]	122 / 163 (74,8)	0,4 [0,3; 0,6]
Diarrhoe	5 / 22 (22,7)	n.a. [470; n.a.]	n.a. [15,4; n.a.]	69 / 162 (42,6)	6,5 [3,7; 22,3]
Übelkeit und Erbrechen	4 / 22 (18,2)	n.a. [504; n.a.]	n.a. [16,6; n.a.]	115 / 163 (70,6)	0,5 [0,4; 0,7]
Appetitverlust	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	96 / 163 (58,9)	1,4 [0,5; 2,9]
Obstipation	15 / 22 (68,2)	44 [43; 127]	1,4 [1,4; 4,2]	95 / 162 (58,6)	1,2 [0,5; 2,9]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n.a.: nicht auswertbar

a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dossiers da.

\*Entsprechende Daten sind für Ceritinib nicht verfügbar

\*\*Berechnung Tage/365,25\*12

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen 10,2 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]), für Patienten mit platinbasierte Kombinationstherapie 2,2 Monate (95 % KI [1,3; 4,3]). Eine Verschlechterung von Schlafstörungen trat unter Alectinib nach 16,8 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]) auf, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie nach 3,6 Monaten (95 % KI [1,5; 8,7]). Bis zur Verschlechterung der Fatigue dauerte es bei Patienten in Behandlung mit Alectinib 9,7 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]), bei Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie 0,4 Monate (95 % KI [0,3; 0,6]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe war für Patienten in Behandlung mit Alectinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht (95 % KI [2,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug sie 8,7 Monate (95 % KI [4,7; 8,7]).

Für die Symptome Diarrhoe (95 % KI [15,4; n.a.]), Übelkeit und Erbrechen (95 % KI [16,6; n.a.]) sowie Appetitverlust (95 % KI [n.a.; n.a.]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Bei Patienten in Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie verschlechterte sich die Diarrhoe nach 6,5 Monaten (95 % KI [3,7; 22,3]), Übelkeit und Erbrechen nach 0,5 Monaten (95 % KI [0,4; 0,7]) und Appetitverlust nach 1,4 Monaten (95 % KI [0,5; 2,9]). Die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation war für beide Therapien vergleichbar. Unter Alectinib betrug sie 1,4 Monate (95 % KI [1,4; 4,2]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 1,2 Monate (95 % KI [0,5; 2,9]).

Tabelle 4-100: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761</b>					
Fatigue	Woche 6	20 (91)	12 (60,0)	4 (20,0)	4 (20,0)
	Woche 12	18 (100)	12 (66,7)	2 (11,1)	4 (22,2)
	Woche 36	8 (80)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Übelkeit und Erbrechen	Woche 6	20 (91)	6 (30,0)	14 (70,0)	0 (0,0)
	Woche 12	18 (100)	8 (44,4)	9 (50,0)	1 (5,6)
	Woche 36	8 (80)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Schmerzen	Woche 6	20 (91)	11 (55,0)	4 (20,0)	5 (25,0)
	Woche 12	18 (100)	10 (55,6)	5 (27,8)	3 (16,7)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Dyspnoe	Woche 6	19 (86)	8 (42,1)	7 (36,8)	4 (21,1)
	Woche 12	17 (94)	9 (52,9)	5 (29,4)	3 (17,6)
	Woche 36	7 (70)	3 (42,9)	3 (42,9)	1 (14,3)
Schlafstörungen	Woche 6	20 (91)	9 (45,0)	8 (40,0)	3 (15,0)
	Woche 12	18 (100)	7 (38,9)	9 (50,0)	2 (11,1)
	Woche 36	8 (80)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)
Appetitverlust	Woche 6	20 (91)	10 (50,0)	9 (45,0)	1 (5,0)
	Woche 12	18 (100)	11 (61,1)	7 (38,9)	0 (0,0)
	Woche 36	8 (80)	3 (37,5)	5 (62,5)	0 (0,0)
Obstipation	Woche 6	20 (91)	0 (0,0)	9 (45,0)	11 (55,0)
	Woche 12	18 (100)	0 (0,0)	9 (50,0)	9 (50,0)
	Woche 36	8 (80)	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)
Diarrhoe	Woche 6	20 (91)	9 (45,0)	9 (45,0)	2 (10,0)
	Woche 12	18 (100)	8 (44,4)	10 (55,6)	0 (0,0)
	Woche 36	8 (80)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]					
* Entsprechende Daten sind für platinbasierte Kombinationstherapie oder Ceritinib sind nicht verfügbar					

Nahezu alle Symptome blieben unter Alectinib in ihrer Intensität bei der Mehrzahl der Patienten bis zu Woche 36 verbessert oder stabil. Für Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe kam es in diesem Zeitraum nur bei einzelnen Patienten überhaupt zu einer Verschlechterung.

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten- population	Alectinib <sup>a</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
	NP28761 <sup>a</sup>			ASCEND-5		ASCEND-5	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
Schmerzen	20 / 42 (47,6)	455 [223; 651]	14,9 [7,3; 21,4]	38 / 116 (32,8)	3,1 [1,2; 6,9]	64 / 115 (55,7)	2,8 [1,5; 7,1]
Dyspnoe	17 / 42 (40,5)	545 [378; n.a.]	17,9 [12,4; n.a.]	27 / 116 (23,3)	4,1 [1,7; n.a.]	45 / 115 (39,1)	11,0 [4,4; n.a.]
Schlafstörungen	18 / 42 (42,9)	421 [168; n.a.]	13,8 [5,5; n.a.]	30 / 116 (25,9)	4,1 [2,8; 12,5]	51 / 115 (44,3)	7,2 [2,8; n.a.]
Fatigue	23 / 42 (54,8)	295 [85; 512]	9,7 [2,8; 16,8]	50 / 116 (43,1)	1,0 [0,8; 2,1]	73 / 115 (63,5)	1,5 [1,4; 2,8]
Diarrhoe	11 / 41 (26,8)	695 [470; n.a.]	22,8 [15,4; n.a.]	20 / 116 (17,2)	8,3 [5,7; n.a.]	82 / 115 (71,3)	0,9 [0,9; 1,4]
Übelkeit und Erbrechen	15 / 42 (35,7)	666 [427; n.a.]	21,9 [14,0; n.a.]	28 / 116 (24,1)	5,6 [2,4; n.a.]	82 / 115 (71,3)	0,9 [0,8; 1,4]
Appetitverlust	10 / 42 (23,8)	n.a. [695; n.a.]	n.a. [22,8; n.a.]	29 / 116 (25,0)	3,7 [1,6; n.a.]	74 / 115 (64,3)	1,5 [1,1; 2,8]
Obstipation	21 / 42 (50,0)	393 [91; 671]	12,9 [3,0; 22,0]	24 / 116 (20,7)	7,0 [3,6; n.a.]	40 / 115 (34,8)	n.a. [5,8; n.a.]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.  
n.a.: nicht auswertbar;  
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]  
b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie [12]  
\*Berechnung Tage/365,25\*12

Die Dyspnoe verschlechterte sich unter Alectinib nach 17,9 Monaten (95 % KI [12,4; n.a.]) unter Alectinib, unter Docetaxel / Pemetrexed nach 4,1 Monaten (95 % KI [1,7; n.a.]) und unter Ceritinib nach 11,0 Monaten (95 % KI 4,4; n.a.). Die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen betrug für Patienten in Behandlung mit Alectinib im Median 14,9 Monate (95 % KI [7,3; 21,4]), für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 3,1 Monate (95 % KI [1,2; 6,9]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,52; 7,1]). Bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen dauerte es unter Alectinib 13,8 Monate (95 % KI [5,5; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed 4,1 Monate (95 % KI [2,8; 12,5]) und unter mit Ceritinib 7,2 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]). Die Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue betrug für Patienten unter Alectinib 9,7 Monate (95 % KI [2,8; 16,8]), für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 1,0 Monate (95 % KI [0,8; 2,1]) mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,4; 2,8]).

In Behandlung mit Alectinib konnte die Verschlechterung von Diarrhoe um 22,8 Monate (95 % KI [15,4; n.a.]) verzögert werden, in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed um 8,3 Monate (95 % KI [5,7; n.a.]) und in Behandlung mit Ceritinib um 0,9 Monate (95 % KI [0,9; 1,4]). Eine Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen zeigte sich unter Alectinib nach 21,9 Monaten (95 % KI [14,0; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [2,4; n.a.]) und unter Ceritinib nach 0,9 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]). Die Zeit bis zur Verschlechterung von Obstipation betrug unter Alectinib 12,9 Monate (95 % KI [3,0; 22,0]) und unter Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n.a.]). Unter Ceritinib wurde der Median nicht erreicht (95 % KI [5,8; n.a.]). Für das Symptom Appetitverlust wurde der Median unter Alectinib nicht erreicht, bei Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed betrug er 3,7 Monate (95 % KI [1,6; n.a.]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,1; 2,8]).

Tabelle 4-102: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel\*, Pemetrexed\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761</b>					
Fatigue	Woche 6	36 (80)	17 (47,2)	7 (19,4)	12 (33,3)
	Woche 12	33 (80)	15 (45,5)	11 (33,3)	7 (21,2)
	Woche 36	24 (86)	12 (50,0)	6 (25,0)	6 (25,0)
Übelkeit und Erbrechen	Woche 6	36 (80)	8 (22,2)	24 (66,7)	4 (11,1)
	Woche 12	33 (80)	7 (21,2)	23 (69,7)	3 (9,1)
	Woche 36	24 (86)	5 (20,8)	16 (66,7)	3 (12,5)
Schmerzen	Woche 6	36 (80)	16 (44,4)	16 (44,4)	4 (11,1)
	Woche 12	33 (80)	17 (51,5)	10 (30,3)	6 (18,2)
	Woche 36	24 (86)	10 (41,7)	8 (33,3)	6 (25,0)
Dyspnoe	Woche 6	36 (80)	13 (36,1)	17 (47,2)	6 (16,7)
	Woche 12	33 (80)	10 (30,3)	17 (51,5)	6 (18,2)
	Woche 36	24 (86)	5 (20,8)	16 (66,7)	3 (12,5)
Schlafstörungen	Woche 6	36 (80)	11 (30,6)	21 (58,3)	4 (11,1)
	Woche 12	33 (80)	12 (36,4)	13 (39,4)	8 (24,2)
	Woche 36	24 (86)	9 (37,5)	9 (37,5)	6 (25,0)
Appetitverlust	Woche 6	36 (80)	13 (36,1)	18 (50,0)	5 (13,9)
	Woche 12	33 (80)	13 (39,4)	16 (48,5)	4 (12,1)
	Woche 36	24 (86)	8 (33,3)	15 (62,5)	1 (4,2)
Obstipation	Woche 6	36 (80)	5 (13,9)	25 (69,4)	6 (16,7)
	Woche 12	33 (80)	10 (30,3)	15 (45,5)	8 (24,2)
	Woche 36	24 (86)	2 (8,3)	19 (79,2)	3 (12,5)
Diarrhoe	Woche 6	35 (78)	5 (14,3)	29 (82,9)	1 (2,9)
	Woche 12	32 (78)	4 (12,5)	24 (75,0)	4 (12,5)
	Woche 36	24 (86)	4 (16,7)	17 (70,8)	3 (12,5)
Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]					
*Entsprechende Daten sind für Docetaxel, Pemetrexed und Ceritinib aufgrund anderer Operationalisierungen in der Studie ASCEND-5 nicht verfügbar [8]					

Bei der Mehrzahl der Patienten blieben unter Alectinib alle Symptome in ihrer Intensität bis zu Woche 36 verbessert oder stabil. Für Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhoe war der Anteil der Patienten mit Verschlechterung am geringsten.

#### Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der einarmigen Studie NP28761

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NP28761	Gesamtpopulation <sup>a</sup>		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten** [95 % KI]
Schmerzen	38 / 79 (48,1)	295 [169; 505]	9,7 [5,6; 16,6]
Dyspnoe	27 / 78 (34,6)	651 [455; n.a.]	21,4 [14,9; n.a.]
Schlafstörungen	33 / 79 (41,8)	462 [169; n.a.]	15,2 [5,6; n.a.]
Fatigue	39 / 79 (49,4)	294 [124; 651]	9,7 [4,1; 21,4]
Diarrhoe	23 / 78 (29,5)	695 [470; n.a.]	22,8 [15,4; n.a.]
Übelkeit und Erbrechen	22 / 79 (27,8)	666 [568; n.a.]	21,9 [18,7; n.a.]
Appetitverlust	16 / 79 (20,3)	n.a. [695; n.a.]	n.a. [22,8; n.a.]
Obstipation	44 / 79 (55,7)	127 [85; 421]	4,2 [2,8; 13,8]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;  
n.a.: nicht auswertbar

a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

\*\*Berechnung  $\text{Tage}/365,25 \cdot 12$

Quelle: [86]



Tabelle 4-104: Responderanalyse für die Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761 Gesamtpopulation<sup>a</sup></b>					
Fatigue	Woche 6	67 (81)	36 (53,7)	12 (17,9)	19 (28,4)
	Woche 12	61 (84)	33 (54,1)	14 (23,0)	14 (23,0)
	Woche 36	39 (83)	22 (56,4)	9 (23,1)	8 (20,5)
Übelkeit und Erbrechen	Woche 6	67 (81)	19 (28,4)	43 (64,2)	5 (7,5)
	Woche 12	61 (84)	20 (32,8)	36 (59,0)	5 (8,2)
	Woche 36	39 (83)	13 (33,3)	23 (59,0)	3 (7,7)
Schmerzen	Woche 6	67 (81)	32 (47,8)	24 (35,8)	11 (16,4)
	Woche 12	61 (84)	32 (52,5)	17 (27,9)	12 (19,7)
	Woche 36	39 (83)	14 (35,9)	17 (43,6)	8 (20,5)
Dyspnoe	Woche 6	66 (80)	25 (37,9)	30 (45,5)	11 (16,7)
	Woche 12	60 (82)	24 (40,0)	26 (43,3)	10 (16,7)
	Woche 36	39 (83)	11 (28,9)	23 (60,5)	4 (10,5)
Schlafstörungen	Woche 6	67 (81)	23 (34,3)	36 (53,7)	8 (11,9)
	Woche 12	61 (84)	23 (37,7)	28 (45,9)	10 (16,4)
	Woche 36	39 (83)	15 (38,5)	16 (41,0)	8 (20,5)
Appetitverlust	Woche 6	67 (81)	28 (41,8)	32 (47,8)	7 (10,4)
	Woche 12	61 (84)	29 (47,5)	26 (42,6)	6 (9,8)
	Woche 36	39 (83)	13 (33,3)	25 (64,1)	1 (2,6)
Obstipation	Woche 6	67 (81)	7 (10,4)	37 (55,2)	23 (34,3)
	Woche 12	61 (84)	12 (19,7)	31 (50,8)	18 (29,5)
	Woche 36	39 (83)	4 (10,3)	28 (71,8)	7 (17,9)
Diarrhoe	Woche 6	66 (80)	16 (24,2)	45 (68,2)	5 (7,6)
	Woche 12	60 (82)	14 (23,3)	42 (70,0)	4 (6,7)
	Woche 36	39 (83)	10 (25,6)	26 (66,7)	3 (7,7)

a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich. Desweiteren wurde die Symptomatik nur in der Studie NP28761 erhoben.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.1.2.5 Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung																								
<b>NP28761</b>	<p>Der EORTC-QLQ-LC13 ist ein validierter Fragebogen zu Erfassung der lungenkrebspezifischen Lebensqualität. Er ist ein ergänzendes Modul des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten. Anhand von 13 Items erfasst der EORTC-QLQ-LC13 die Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schmerzen in Arm/Schulter, sonstige Schmerzen, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie und Alopezie sowie und den Einsatz von Schmerzmedikation. Die Domäne Dyspnoe wird als Multi-Item-Skala ausgewertet, alle weiteren Domänen als Einzelitems.</p> <p>In der Studie NP28761 wurden der EORTC-QLQ-LC13 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Beginn der ersten Zyklus, an Tag 1 des dritten Zyklus, darauf folgend an Tag 1 jedes ungeraden Zyklus bis zur letzten Studienvisite. In der Studie NP28673 wurde der EORTC-QLQ-LC13 nicht eingesetzt.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik im vorliegenden Dossier werden die einzelnen Symptomskalen herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [46, 47]</p> <table border="1" data-bbox="354 1115 1082 1691"> <thead> <tr> <th>Symptomskalen</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>EORTC-QLQ-LC13</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Husten</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Bluthusten</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Brustschmerzen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen in Arm / Schulter</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Sonstige Schmerzen</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Wunder Mund</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dysphagie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Periphere Neuropathie</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Alopezie</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-Event Analysen (Zeit bis zur Zunahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) und Responderanalysen dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Analysepopulation ist die Safety-Population. Der dargestellte Datenschnitt ist der 22.01.2016.</p>	Symptomskalen	Anzahl Fragen	<b>EORTC-QLQ-LC13</b>		Dyspnoe	3	Husten	1	Bluthusten	1	Brustschmerzen	1	Schmerzen in Arm / Schulter	1	Sonstige Schmerzen	1	Wunder Mund	1	Dysphagie	1	Periphere Neuropathie	1	Alopezie	1
Symptomskalen	Anzahl Fragen																								
<b>EORTC-QLQ-LC13</b>																									
Dyspnoe	3																								
Husten	1																								
Bluthusten	1																								
Brustschmerzen	1																								
Schmerzen in Arm / Schulter	1																								
Sonstige Schmerzen	1																								
Wunder Mund	1																								
Dysphagie	1																								
Periphere Neuropathie	1																								
Alopezie	1																								
Quelle: [56]																									

Tabelle 4-106: Operationalisierung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Der EORTC QLQ-LC13 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für das Lungenkarzinom spezifischen) Symptomatik. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn, zu jedem Zyklus-Beginn sowie am Studienende bzw. -abbruch ausgefüllt. Dies geschah jeweils vor jedweder Behandlung, Testung oder dem Arztkontakt. Der EORTC QLQ-LC13 fragt sowohl krankheitsspezifische Symptome (Atemnot, Husten, Bluthusten, verschiedene lokale Schmerzen) als auch therapiespezifische Symptome (Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall) und den Gebrauch von Analgetika ab.</p> <p>Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100: je höher der Wert, desto höher die Belastung des Patienten durch die Symptome.</p> <p>In diesem Abschnitt werden Responderanalysen dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht hat (über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg).</p> <p>Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung (time-to-deterioration) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusätzlich sind die mittleren Änderungen zwischen Baseline und Studienende (EOT = End of Treatment) beider Studienarme dargestellt sowie die Differenzen dieser mittleren Änderungen zwischen den Studienarmen.</p> <p>Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Berechnung der Differenzen erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-LC13-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.</p> <p>Beim Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ (TTD: time to deterioration) handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Angaben des EORTC QLQ-LC13 (siehe Abschnitt zu den QLQ-LC13 Ergebnissen) zu den Symptomen Schmerz (Thorax), Atemnot und Husten zusammensetzt.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung bzgl. der Symptome Schmerz (Thorax), Atemnot und Husten ist definiert als die Dauer zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt, an dem erstmals eine Verschlechterung gegenüber Baseline um mindestens 10 Punkte (auf der jeweiligen Symptomskala des QLQ-LC13) für mindestens eines der genannten drei Symptome dokumentiert wurde. Patienten, die keine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in jedwedem der drei Symptome erfahren haben, wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten QLQ-LC13-Erhebung. Die Auswahl der Einzelkomponenten wurde a priori im Studienprotokoll festgelegt.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, die medianen Zeiten bis zur Verschlechterung und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als Effektschätzer (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox); zusätzlich wird das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe (inklusive der Angabe der Patientenzahl, die zu ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen) grafisch veranschaulicht.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.“ [9]</p>
<b>ASCEND-5</b>	<p>Angaben zur Operationalisierung aus dem Nutzendossier:</p> <p>„Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung<sup>a</sup>, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Der EORTC-QLQ-LC13-Fragebogen ist ein lungenkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC-QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen (Brust, Arm / Schulter, andere), Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden ab.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.</p> <p>Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.“ [8]</p> <p>Bewertung der vorgelegten Auswertungen im Rahmen der Stellungnahme durch den G-BA:</p> <p>„Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt, die auf eine dauerhafte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert abstellen, d.h. eine entsprechende Verschlechterung musste sich auch in den Folgewerten zeigen, um als Ereignis gewertet zu werden.</p> <p>Grundsätzlich werden solche Analysen, die auch den zeitlichen Verlauf einer Verschlechterung bzw. Veränderung darstellen, insbesondere bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, als adäquat und sinnvoll erachtet. Bei vielen Krankheitssymptomen – zum Beispiel bei den für das Anwendungsgebiet NSCLC wichtigen Endpunkten Schmerzen und Luftnot, die bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch behandelt werden (müssen), ist es nicht sachgerecht primär das Kriterium einer dauerhaften Verschlechterung anzulegen.</p> <p>Im vorliegenden Fall ließen sich diese Analysen nicht sinnvoll interpretieren und konnten daher auch nicht herangezogen werden, insbesondere da in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe bei einem deutlichen Anteil der Patienten gar keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden.</p> <p>In Reaktion auf den entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.“ [11]</p> <p>Da die Operationalisierung der im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Analysen zu Ceritinib mit der Operationalisierung in den Studien zu Alectinib vergleichbar ist, werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier verwendet.</p>
a:	<p>„Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>EORTC-QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13“ [8]</p>

In der Studie PROFILE 1014 sind die Responderanalysen anders operationalisiert als in der Studie NP28761 zu Alectinib. Daher werden aus PROFILE 1014 nur die Time-to-Event Analysen für die Gegenüberstellung mit Ergebnissen zu Alectinib verwendet.

Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptome erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ASCEND-5	neidrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen-dossier der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Der Endpunkt Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-LC13) wurde nur in der einarmigen, multizentrischen interventionellen Studie zu Alectinib (NP28761) erhoben. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik als hoch verzerrt eingestuft

(siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-109) liegen bis zur Woche 90 bei über 70 %.

Für die RCT PROFILE 1014 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [9] Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial als potentiell hoch ein. [13] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt Symptomatik als potentiell hoch verzerrt, da es sich um ein offenes Studiedesign handelt und eine Verblindung demnach fehlt. [15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dient.

Für die Studie ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. [8] Aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen sieht das IQWiG eine potenzielle informative Zensierung und schätzt das Verzerrungspotenzial als hoch ein. [12] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt Symptomatik als hoch verzerrt aufgrund der potentiellen informativen Zensierung. [11] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die einzelnen Arme der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

Tabelle 4-109: EORTC-QLQ-LC13 Rücklaufquoten im Verlauf der Studie NP28761

Patienten-Population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	NP28761		NP28761		NP28761	
Studie	N	Minimum n in %	N	Minimum n in %	N	Minimum n in %
Baseline	23	91	46	87	87	86
Woche 6	22	91	45	82	83	82
Woche 12	18	94	41	88	73	89
Woche 18	17	88	37	84	67	85
Woche 24	13	98	31	84	56	89
Woche 30	11	91	30	77	51	84
Woche 36	10	95	28	93	47	94
Woche 42	10	90	26	88	45	89
Woche 48	10	80	25	91	44	91
Woche 54	8	88	24	83	41	83
Woche 60	8	113*	24	87	40	90
Woche 66	8	88	22	85	37	86
Woche 72	7	86	20	90	34	91
Woche 78	7	71	18	89	30	93
Woche 84	4	95	15	87	22	95
Woche 90	1	100	13	91	16	97
Woche 96	1	50	9	78	11	82
Woche 102	n.v.	n.v.	3	90	4	100
Woche 108	n.v.	n.v.	1	100	1	50
Woche 114	n.v.	n.v.	1	100	1	100
Woche 120	n.v.	n.v.	1	100	1	100

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt  
n: Minimum der Rücklaufquoten für jegliches Symptom zum Erhebungszeitpunkt.  
\*Fragebögen, die zu ungeplanten Visiten eingesetzt wurden, wurden zur nächsten regulären Visite hinzugezählt. In Einzelfällen kann dies zu Rücklaufquoten über 100 % führen. Die vollständigen Rücklaufquoten für jede Skala inkl. ungeplanter Visiten sind Modul 5 zu entnehmen.  
n.v.: nicht verfügbar  
Für die Studie PROFILE 1014 wurden keine Rücklaufquoten im Nutzendossier dargestellt. [9]  
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]  
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel,



<b>Patienten-Population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28761</b>	<b>NP28761</b>
Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 c: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.			

*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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib			Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
	NP28761 <sup>a</sup>			PROFILE 1014	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]**	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
Dyspnoe	11 / 21 (52,4)	127 [43; n.a.]	4,2 [1,4; n.a.]	98 / 162 (60,5)	1,4 [0,6; 2,1]
Husten	8 / 22 (36,4)	420 [208; n.a.]	13,8 [6,8; n.a.]	52 / 163 (31,9)	n.a. [5,2; n.a.]
Bluthusten	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	17 / 162 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
Brustschmerzen	7 / 22 (31,8)	n.a. [85; n.a.]	n.a. [2,8; n.a.]	59 / 163 (36,2)	6,5 [6,5; n.a.]
Schmerzen in Arm / Schulter	8 / 22 (36,4)	372 [233; n.a.]	12,2 [7,7; n.a.]	48 / 162 (29,6)	8,7 [6,5; n.a.]
Sonstige Schmerzen	7 / 21 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	n.a. [2,8; n.a.]	66 / 160 (41,3)	6,5 [4,2; n.a.]
Wunder Mund	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	78 / 163 (47,9)	4,4 [2,9; 6,5]
Dysphagie	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	47 / 163 (28,8)	8,7 [5,7; n.a.]
Periphere Neuropathie	8 / 22 (36,4)	393 [210; n.a.]	12,9 [6,9; n.a.]	74 / 163 (45,4)	4,9 [3,5; 22,3]
Alopezie	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	85 / 163 (52,1)	3,5 [2,1; 4,7]

KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.a.: nicht auswertbar,

a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die

Zielpopulation des Dossiers da.

\*Entsprechende Daten sind für Ceritinib nicht verfügbar

\*\*Berechnung  $\text{Tage}/365,25 \cdot 12$

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe 4,2 Monate (95 % KI [1,4; n.a.]), für Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie 1,4 Monate (95 % KI [0,6; 2,1]). Husten verschlechterte sich unter Alectinib im Median nach 13,8 Monate (95 % KI [6,8; n.a.]), für die platinbasierte Kombinationschemotherapie wurde die Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht (95 % KI [5,2; n.a.]). Bei Patienten in Behandlung mit Alectinib verschlechterten sich Schmerzen in Arm / Schulter im Median nach 12,2 Monaten (95 % KI [7,7; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie nach 8,7 Monaten (95 % KI [6,5; n.a.]). Für Brustschmerzen und sonstige Schmerzen wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib nicht erreicht, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug der Median jeweils 6,5 Monate (Brustschmerzen: 95 % KI [6,5; n.a.], sonstige Schmerzen: 95 % KI [4,2; n.a.]).

In Behandlung mit Alectinib betrug Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie 12,9 Monate (95 % KI [6,9; n.a.]), in Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie 4,9 Monate (95 % KI [3,5; 22,3]). Für die Symptome wunder Mund, Dysphagie und Alopezie wurde die mediane Zeit bis zu Verschlechterung unter Alectinib nicht erreicht. Sie traten jeweils nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Bei Patienten in Behandlung mit platinbasierter Kombinationstherapie war der Anteil der betroffenen Patienten deutlich höher. Die Zeit bis zur Verschlechterung betrug für wunden Mund 4,4 Monate (95 % KI [2,9; 6,5]), für Dysphagie 8,7 Monate (95 % KI [5,7; n.a.]) und für Alopezie 3,5 Monate (95 % KI [2,1; 4,7]).

Tabelle 4-111: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761</b>					
Dyspnoe	Woche 6	18 (82)	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)
	Woche 12	16 (89)	9 (56,3)	2 (12,5)	5 (31,3)
	Woche 36	7 (70)	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)
Husten	Woche 6	19 (86)	7 (36,8)	11 (57,9)	1 (5,3)
	Woche 12	17 (94)	9 (52,9)	7 (41,2)	1 (5,9)
	Woche 36	8 (80)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Bluthusten	Woche 6	19 (86)	2 (10,5)	17 (89,5)	0 (0,0)
	Woche 12	17 (94)	2 (11,8)	14 (82,4)	1 (5,9)
	Woche 36	8 (80)	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Wunder Mund	Woche 6	19 (86)	0 (0,0)	18 (94,7)	1 (5,3)
	Woche 12	17 (94)	1 (5,9)	16 (94,1)	0 (0,0)
	Woche 36	8 (80)	0 (0,0)	7 (87,5)	1 (12,5)
Dysphagie	Woche 6	19 (86)	2 (10,5)	16 (84,2)	1 (5,3)
	Woche 12	17 (94)	2 (11,8)	15 (88,2)	0 (0,0)
	Woche 36	8 (80)	0 (0,0)	8 (100,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	Woche 6	19 (86)	2 (10,5)	13 (68,4)	4 (21,1)
	Woche 12	17 (94)	1 (5,9)	15 (88,2)	1 (5,9)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Alopezie	Woche 6	19 (86)	1 (5,3)	17 (89,5)	1 (5,3)
	Woche 12	17 (94)	2 (11,8)	15 (88,2)	0 (0,0)
	Woche 36	8 (80)	1 (12,5)	6 (75,0)	1 (12,5)
Brustschmerzen	Woche 6	19 (86)	6 (31,6)	9 (47,4)	4 (21,1)
	Woche 12	17 (94)	8 (47,1)	7 (41,2)	2 (11,8)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Schmerzen in Arm / Schulter	Woche 6	19 (86)	3 (15,8)	15 (78,9)	1 (5,3)
	Woche 12	17 (94)	3 (17,6)	12 (70,6)	2 (11,8)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	6 (75,0)	0 (0,0)
Sonstige Schmerzen	Woche 6	18 (82)	8 (44,4)	6 (33,3)	4 (22,2)
	Woche 12	15 (83)	8 (53,3)	5 (33,3)	2 (13,3)

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761</b>					
	Woche 36	8 (80)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0,0)
Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]					
*Entsprechende Daten sind für platinbasierte Kombinationstherapie oder Ceritinib nicht verfügbar					

Bei der Mehrzahl der Patienten blieben unter Alectinib alle Symptome in ihrer Intensität bis zu Woche 36 verbessert oder stabil. Für die lungenkrebspezifischen Symptome Husten, Bluthusten und Schmerzen in Arm / Schulter sowie die Symptome Dysphagie und Alopezie kam es in diesem Zeitraum nur in Einzelfällen überhaupt zu einer Verschlechterung.

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten- population	Alectinib <sup>a</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
	NP28761 <sup>a</sup>			ASCEND-5		ASCEND-5	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
Dyspnoe	20 / 40 (50,0)	301 [127; n.a.]	9,9 [4,2; n.a.]	41 / 116 (35,3)	2,1 [1,0; 5,5]	61 / 115 (53,0)	4,2 [1,5; 7,1]
Husten	17 / 42 (40,5)	421 [295; n.a.]	13,8 [9,7; n.a.]	25 / 116 (21,6)	5,7 [2,8; n.a.]	35 / 115 (30,4)	n.a. [9,1; n.a.]
Bluthusten	2 / 42 (4,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 116 (3,4)	n.a. [8,6; n.a.]	4 / 115 (3,5)	n.a.
Brustschmerzen	8 / 42 (19,0)	n.a. [651; n.a.]	n.a. [21,4; n.a.]	20 / 116 (17,2)	7,1 [4,2; n.a.]	39 / 115 (33,9)	18,0 [7,0; n.a.]
Schmerzen in Arm / Schulter	16 / 42 (38,1)	584 [379; n.a.]	19,2 [12,5; n.a.]	26 / 116 (22,4)	5,6 [3,6; n.a.]	32 / 115 (27,8)	n.a. [13,6; n.a.]
Sonstige Schmerzen	17 / 41 (41,5)	372 [211; n.a.]	12,2 [6,9; n.a.]	42 / 116 (36,2)	2,1 [1,0; 5,7]	51 / 115 (44,3)	5,6 [3,1; 19,7]
Wunder Mund	13 / 42 (31,0)	671 [338; n.a.]	22,0 [11,1; n.a.]	27 / 116 (23,3)	5,6 [2,8; n.a.]	30 / 115 (26,1)	n.a. [11,0; n.a.]
Dysphagie	13 / 42 (31,0)	714 [391; n.a.]	23,5 [12,8; n.a.]	22 / 116 (19,0)	6,8 [3,3; n.a.]	27 / 115 (23,5)	n.a.
Periphere Neuropathie	15 / 42 (35,7)	n.a. [169; n.a.]	n.a. [5,6; n.a.]	35 / 116 (30,2)	2,9 [1,7; 9,0]	35 / 115 (30,4)	n.a. [7,2; n.a.]
Alopezie	9 / 40 (22,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	55 / 116 (47,4)	1,0 [0,8; 1,4]	19 / 115 (16,5)	n.a.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.  
n.a.: nicht auswertbar;  
a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]  
b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie [12]  
\*Berechnung Tage/365,25\*12

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe 9,9 Monate (95 % KI [4,2; n.a.]), für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 2,1 Monate (95 % KI [1,0; 5,5]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 4,2 Monate (95 % KI [1,5; 7,1]). Husten verschlechterte sich im Median nach 13,8 Monaten (95 % KI [6,8; n.a.]) unter Alectinib und nach 5,7 Monaten (95 % KI [2,8; n.a.]) unter Docetaxel / Pemetrexed. Für Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde der Median nicht erreicht. Zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter kam es bei Patienten in Behandlung mit Alectinib im Median nach 19,2 Monaten (95 % KI [12,5; n.a.]), bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,6; n.a.]) Bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter nicht erreicht. Sonstige Schmerzen verschlechterten sich unter Alectinib nach 12,2 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 2,1 Monaten (95 % KI [1,0; 5,7]) und unter Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,1; 19,7]). Für Bluthusten wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung in keiner der drei Patientengruppen erreicht. Unter Alectinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung auch für Brustschmerzen nicht erreicht. Unter Docetaxel / Pemetrexed verschlechterten sich Brustschmerzen im Median nach 7,1 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]) und unter Ceritinib nach 18,0 Monaten (95 % KI [7,0; n.a.]).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms wunder Mund betrug unter Alectinib 22,0 Monate (95 % KI [11,1; n.a.]) und unter Docetaxel / Pemetrexed 5,6 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]). Bei Patienten unter Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Die Dysphagie verschlechterte sich bei Patienten in Behandlung mit Alectinib nach 23,5 Monaten (95 % KI [12,8; n.a.]) und bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed nach 6,8 Monaten (95 % KI [3,3; n.a.]). Bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Für die Symptome periphere Neuropathie und Alopezie wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder bei Patienten in Behandlung mit Alectinib noch bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib erreicht. Unter Docetaxel // Pemetrexed verschlechterte sich die periphere Neuropathie nach 2,9 Monaten (95 % KI [1,7; 9,0]) und die Alopezie nach 1,0 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]).

Tabelle 4-113: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel\*, Pemetrexed\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung (≤ -10)	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung (≥ +10)
<b>Studie NP28761</b>					
Dyspnoe	Woche 6	33 (73)	12 (36,4)	12 (36,4)	9 (27,3)
	Woche 12	29 (71)	11 (37,9)	11 (37,9)	7 (24,1)
	Woche 36	24 (86)	8 (33,3)	7 (29,2)	9 (37,5)
Husten	Woche 6	35 (78)	13 (37,1)	20 (57,1)	2 (5,7)
	Woche 12	32 (78)	10 (31,3)	17 (53,1)	5 (15,6)
	Woche 36	24 (86)	7 (29,2)	13 (54,2)	4 (16,7)
Bluthusten	Woche 6	35 (78)	0 (0,0)	35 (100,0)	0 (0,0)
	Woche 12	32 (78)	1 (3,1)	31 (96,9)	0 (0,0)
	Woche 36	24 (86)	1 (4,2)	23 (95,8)	0 (0,0)
Wunder Mund	Woche 6	35 (78)	2 (5,7)	33 (94,3)	0 (0,0)
	Woche 12	32 (78)	1 (3,1)	28 (87,5)	3 (9,4)
	Woche 36	24 (86)	0 (0,0)	22 (91,7)	2 (8,3)
Dysphagie	Woche 6	35 (78)	2 (5,7)	32 (91,4)	1 (2,9)
	Woche 12	32 (78)	1 (3,1)	27 (84,4)	4 (12,5)
	Woche 36	24 (86)	0 (0,0)	24 (100,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	Woche 6	35 (78)	2 (5,7)	27 (77,1)	6 (17,1)
	Woche 12	32 (78)	6 (18,8)	21 (65,6)	5 (15,6)
	Woche 36	24 (86)	4 (16,7)	16 (66,7)	4 (16,7)
Alopezie	Woche 6	33 (73)	6 (18,2)	23 (69,7)	4 (12,1)
	Woche 12	31 (76)	7 (22,6)	19 (61,3)	5 (16,1)
	Woche 36	24 (86)	5 (21,7)	16 (69,6)	2 (8,7)
Brustschmerzen	Woche 6	34 (76)	13 (38,2)	21 (61,8)	0 (0,0)
	Woche 12	32 (78)	11 (34,4)	19 (59,4)	2 (6,3)
	Woche 36	24 (86)	7 (29,2)	16 (66,7)	1 (4,2)
Schmerzen in Arm / Schulter	Woche 6	35 (78)	10 (28,6)	21 (60,0)	4 (11,4)
	Woche 12	32 (78)	10 (31,3)	16 (50,0)	6 (18,8)
	Woche 36	24 (86)	5 (20,8)	15 (62,5)	4 (16,7)
Sonstige Schmerzen	Woche 6	34 (76)	14 (41,2)	16 (47,1)	4 (11,8)
	Woche 12	31 (76)	12 (38,7)	12 (38,7)	7 (22,6)



	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
	Woche 36	24 (86)	9 (37,5)	11 (45,8)	4 (16,7)
<p>Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]</p> <p>*Entsprechende Daten sind für Docetaxel, Pemetrexed und Ceritinib aufgrund anderer Operationalisierungen in der Studie ASCEND-5 nicht verfügbar [8]</p>					

Bei der Mehrzahl der Patienten blieben unter Alectinib alle Symptome in ihrer Intensität bis zu Woche 36 verbessert oder stabil. Für die lungenkrebspezifischen Symptome Bluthusten und Brustschmerzen kam es in diesem Zeitraum nur in Einzelfällen überhaupt zu einer Verschlechterung.

Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der einarmigen Studie NP28761

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NP28761	Gesamtpopulation <sup>a</sup>	
	Patienten mit Ereignis n / N(%)	Median in Tagen [95 % KI]
Dyspnoe	34 / 76 (44,7)	301 [166; n.a.]
Husten	31 / 79 (39,2)	420 [260; 714]
Bluthusten	4 / 79 (5,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
Wunder Mund	18 / 79 (22,8)	n.a. [671; n.a.]
Dysphagie	17 / 79 (21,5)	714 [714; n.a.]
Periphere Neuropathie	32 / 79 (40,5)	379 [169; n.a.]
Alopezie	20 / 77 (26,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Brustschmerzen	20 / 79 (25,3)	n.a. [651; n.a.]
Schmerzen in Arm / Schulter	29 / 79 (36,7)	555 [374; n.a.]
Sonstige Schmerzen	29 / 75 (38,7)	372 [211; n.a.]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.  
n.a.: nicht auswertbar  
a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-115: Responderanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
<b>Studie NP28761 Gesamtpopulation<sup>a</sup></b>					
Dyspnoe	Woche 6	61 (73)	26 (42,6)	20 (32,8)	15 (24,6)
	Woche 12	54 (74)	26 (48,1)	16 (29,6)	12 (22,2)
	Woche 36	38 (81)	17 (44,7)	10 (26,3)	11 (28,9)
Husten	Woche 6	64 (77)	25 (39,1)	33 (51,6)	6 (9,4)
	Woche 12	58 (79)	22 (37,9)	29 (50,0)	7 (12,1)
	Woche 36	39 (83)	13 (33,3)	21 (53,8)	5 (12,8)
Bluthusten	Woche 6	64 (77)	2 (3,1)	62 (96,9)	0 (0,0)
	Woche 12	58 (79)	3 (5,2)	54 (93,1)	1 (1,7)
	Woche 36	39 (83)	2 (5,1)	37 (94,9)	0 (0,0)
Wunder Mund	Woche 6	64 (77)	2 (3,1)	61 (95,3)	1 (1,6)
	Woche 12	58 (79)	3 (5,2)	51 (87,9)	4 (6,9)
	Woche 36	39 (83)	2 (5,1)	34 (87,2)	3 (7,7)
Dysphagie	Woche 6	64 (77)	5 (7,8)	57 (89,1)	2 (3,1)
	Woche 12	58 (79)	4 (6,9)	50 (86,2)	4 (6,9)
	Woche 36	39 (83)	1 (2,6)	38 (97,4)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	Woche 6	64 (77)	4 (6,3)	45 (70,3)	15 (23,4)
	Woche 12	58 (79)	7 (12,1)	44 (75,9)	7 (12,1)
	Woche 36	39 (83)	6 (15,4)	27 (69,2)	6 (15,4)
Alopezie	Woche 6	62 (75)	8 (12,9)	46 (74,2)	8 (12,9)
	Woche 12	57 (78)	10 (17,5)	40 (70,2)	7 (12,3)
	Woche 36	39 (83)	6 (15,8)	27 (71,1)	5 (13,2)
Brustschmerzen	Woche 6	63 (76)	23 (36,5)	35 (55,6)	5 (7,9)
	Woche 12	58 (79)	23 (39,7)	31 (53,4)	4 (6,9)
	Woche 36	39 (83)	12 (30,8)	24 (61,5)	3 (7,7)
Schmerzen in Arm / Schulter	Woche 6	64 (77)	15 (23,4)	43 (67,2)	6 (9,4)
	Woche 12	58 (79)	15 (25,9)	34 (58,6)	9 (15,5)
	Woche 36	39 (83)	9 (23,1)	25 (64,1)	5 (12,8)
Sonstige Schmerzen	Woche 6	61 (73)	25 (41,0)	26 (42,6)	10 (16,4)
	Woche 12	53 (73)	22 (41,5)	19 (35,8)	12 (22,6)
	Woche 36	37 (79)	16 (43,2)	16 (43,2)	5 (13,5)

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung ( $\leq -10$ )	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung ( $\geq +10$ )
a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.					

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich. Desweiteren wurde die Symptomatik nur in der Studie NP28761 erhoben.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.3.2.3.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung														
<b>NP28761</b>	<p>Der EORTC-QLQ-C30 ist der validierte Kernfragebogen eines integrierten Systems zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, die an internationalen klinischen Studien teilnehmen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>In der Studie NP28761 wurden der EORTC-QLQ-C30 zu folgenden Messzeitpunkten eingesetzt: zu Beginn des ersten Zyklus, an Tag 1 des dritten Zyklus, und folgend an Tag 1 jedes ungeraden Zyklus bis zur letzten Studienvisite. In der Studie NP 28673 wurde der EORTC-QLQ-LC13 nicht eingesetzt.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegenden Dossier werden die Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer besseren Lebensqualität. Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant. [46, 47]</p> <table border="1" data-bbox="354 1249 1082 1617"> <thead> <tr> <th>EORTC-QLQ-C30</th> <th>Anzahl Fragen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im vorliegenden Dossier werden Time-to-Event Analysen (Zeit bis zur Abnahme des Wertes um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) und Responderanalysen dargestellt. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Analysepopulation ist die Safety-Population. Der dargestellte Datenschnitt ist der 22.01.2016.</p>	EORTC-QLQ-C30	Anzahl Fragen	Körperliche Funktion	5	Emotionale Funktion	4	Soziale Funktion	2	Rollenfunktion	2	Kognitive Funktion	2	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	2
EORTC-QLQ-C30	Anzahl Fragen														
Körperliche Funktion	5														
Emotionale Funktion	4														
Soziale Funktion	2														
Rollenfunktion	2														
Kognitive Funktion	2														
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	2														
Quelle: [56]															

Tabelle 4-117: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Der EORTC-QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der (für Tumorpatienten spezifischen) Lebensqualität. Der Fragebogen wurde von den Patienten jeweils zu Studienbeginn, zu jedem Zyklus-Beginn sowie am Studienende bzw. -abbruch ausgefüllt. Dies geschah jeweils vor jedweder Behandlung, Testung oder dem Arztkontakt. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die neben dem globalen Gesundheitszustand fünf funktionale Domänen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und acht Symptome bzw. Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe) sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Therapie abfragen.</p> <p>Die Werte der einzelnen Skalen liegen jeweils zwischen 0 und 100.</p> <p>Für den globalen Gesundheitszustand und die funktionalen Domänen gilt: je höher der Wert, desto besser der Zustand des Patienten.</p> <p>Für die Symptome/Symptomskalen und die finanziellen Schwierigkeiten gilt: je höher der Wert, desto höher ist die Belastung der Symptome/Probleme des Patienten.</p> <p>In diesem Abschnitt sind <b>Responderanalysen</b> dargestellt. Ein Patient gilt als Responder, wenn er im Mittel eine Verbesserung um mind. 10 Punkte erreicht hat (über alle beobachteten Zeitpunkte hinweg).</p> <p>Außerdem sind für Verschlechterungen Cox Proportional Hazards Modelle für die <b>Zeit bis zum Eintreten der ersten Verschlechterung</b> (<i>time-to-deterioration</i>) (um mind. 10 Punkte auf der Skala) berechnet. Die daraus resultierenden Hazard Ratios sind angegeben, des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die <b>mittleren Änderungen</b> zwischen Baseline und Studienende (EOT = <i>End of Treatment</i>) beider Studienarme dargestellt sowie die Differenzen dieser mittleren Änderungen zwischen den Studienarmen.</p> <p>Fehlende Werte werden nicht ersetzt.</p> <p>Die Berechnung der Differenzen erfolgt mittels eines gemischten Modells für wiederholte Messwerte: feste Effekte: Behandlung, Behandlung×Zeit, Baseline EORTC QLQ-C30-Wert; zufällige Effekte: Intercept, Zeit seit erster Dosisgabe.</p> <p>Die Analyse erfolgte für die PRO-Evaluable-Population.“ [9]</p>
<b>ASCEND-5</b>	<p>Angaben zur Operationalisierung aus dem Nutzendossier:</p> <p>„Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung<sup>a</sup>, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Fragebogen wurde beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder dem Eintreten einer Schwangerschaft erhoben.“ [8, 12]</p> <p>Bewertung der vorgelegten Auswertungen im Rahmen der Stellungnahme durch den G-BA:</p> <p>„Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt, die auf eine dauerhafte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert abstellen, d.h. eine entsprechende Verschlechterung musste sich auch in den Folgewerten zeigen, um als Ereignis gewertet zu werden.</p> <p>Grundsätzlich werden solche Analysen, die auch den zeitlichen Verlauf einer Verschlechterung bzw. Veränderung darstellen, insbesondere bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, als adäquat und sinnvoll erachtet. Bei vielen Krankheitssymptomen – zum Beispiel bei den für das Anwendungsgebiet NSCLC wichtigen Endpunkten Schmerzen und Luftnot, die bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch behandelt werden (müssen), ist es nicht sachgerecht primär das Kriterium einer dauerhaften Verschlechterung anzulegen.</p> <p>Im vorliegenden Fall ließen sich diese Analysen nicht sinnvoll interpretieren und konnten daher auch nicht herangezogen werden, insbesondere da in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe bei einem deutlichen Anteil der Patienten gar keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden.</p> <p>In Reaktion auf den entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.“ [11]</p> <p>Da die Operationalisierung der im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Analysen zu Ceritinib mit der Operationalisierung in den Studien zu Alectinib vergleichbar ist, werden diese Ergebnisse im vorliegenden Dossier verwendet.</p>
a:	<p>Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC-QLQ-LC13 und LCSS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>

In der Studie PROFILE 1014 sind die Responderanalysen anders operationalisiert als in der Studie NP28761. Daher werden aus PROFILE 1014 nur die Time-to-Event Analysen für die Gegenüberstellung mit Ergebnissen zu Alectinib verwendet.

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen-dossier der jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC-QLQ-C30) wurde nur in einer der beiden einarmigen Studien zu Alectinib (NP28761) erhoben. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Die Rücklaufquoten (siehe Tabelle 4-98) liegen bis zur Woche 78 bei über 70 %.

Für die Studie PROFILE 1014 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [9] Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern schätzt



das IQWiG das Verzerrungspotenzial als potentiell hoch ein. [13] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als potentiell hoch verzerrt, da es sich um ein offenes Studiedesign handelt und eine Verblindung demnach fehlt. [15] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dient.

Für die Studie ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 vom pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. Das Dossier enthält keine Angaben zu Rücklaufquoten. [8] Aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen sieht das IQWiG eine potenzielle informative Zensierung und schätzt das Verzerrungspotenzial als hoch ein. [12] Auch der G-BA bewertet den Endpunkt Symptomatik als hoch verzerrt aufgrund der potentiellen informativen Zensierung. [11] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da die einzelnen Arme der Studie als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib			Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
	NP28761 <sup>a</sup>			PROFILE 1014	
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]**	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]

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

Patientenpopulation	Alectinib			Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,c</sup>	
Studie	NP28761 <sup>a</sup>			PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]**	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	8 / 22 (36,4)	309 [155; n.a.]	10,2 [5,1; n.a.]	113 / 163 (69,3)	0,7 [0,4; 1,4]
<b>Funktionskalen</b>					
Körperliche Funktion	11 / 22 (50,0)	288 [84; n.a.]	9,5 [2,8; n.a.]	83 / 163 (50,9)	3,7 [1,4; n.a.]
Rollenfunktion	8 / 22 (36,4)	n.a. [127; n.a.]	n.a. [4,2; n.a.]	102 / 163 (62,6)	0,5 [0,4; 1,4]
Emotionale Funktion	7 / 22 (31,8)	n.a. [233; n.a.]	n.a. [7,7; n.a.]	77 / 163 (47,2)	3,5 [2,6; n.a.]
Kognitive Funktion	14 / 22 (63,6)	208 [43; 427]	6,8 [1,4; 14,0]	96 / 163 (58,9)	2,0 [0,8; 4,2]
Soziale Funktion	10 / 22 (45,5)	208 [55; n.a.]	6,8 [1,8; n.a.]	94 / 163 (58,0)	1,0 [0,5; 3,1]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n.a.: nicht auswertbar a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9] c: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dossiers da. *Entsprechende Daten sind für Ceritinib nicht verfügbar **Berechnung $\text{Tage}/365,25 \cdot 12$					

Unter Alectinib betrug die Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands 10,2 Monate (95 % KI [5,1; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 0,7 Monate (95 % KI [0,4; 1,4]).

Die körperliche Funktion verschlechterte sich bei Patienten in Behandlung mit Alectinib im Median nach 9,5 Monaten (95 % KI [2,8; n.a.]), bei Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie nach 3,7 Monaten (95 % KI [1,4; n.a.]).

Die kognitive Funktion konnte unter Alectinib 6,8 Monate (95 % KI [1,4; 14,0]) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 2,0 Monate (95 % KI [0,8; 4,2]) aufrechterhalten werden.

Bei Patienten in Behandlung mit Alectinib dauerte es im Median 6,8 Monate (95 % KI [1,8; n.a.]), bis sich die soziale Funktion verschlechterte, bei Patienten mit platinbasierter Kombinationschemotherapie 1,0 Monate (95 % KI [0,5; 3,1]).

Für die Rollenfunktion und die emotionale Funktion war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht. Für Patienten in Behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion 0,5 Monate (95 % KI [0,4; 1,4]) und bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion 3,5 Monate (95 % KI [2,6; n.a.]).

Tabelle 4-121: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung (≤ -10)	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung (≥ +10)
<b>Studie NP28761</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Woche 6	20 (91)	14 (70,0)	4 (20,0)	2 (10,0)
	Woche 12	18 (100)	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)
	Woche 36	8 (80)	6 (75,0)	2 (25,0)	0 (0)
<b>Funktionsskalen</b>					
Körperliche Funktion	Woche 6	20 (91)	6 (30,0)	9 (45,0)	5 (25,0)
	Woche 12	18 (100)	6 (33,3)	7 (38,9)	5 (27,8)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Rollenfunktion	Woche 6	20 (91)	12 (60,0)	5 (25,0)	3 (15,0)
	Woche 12	18 (100)	10 (55,6)	5 (27,8)	3 (16,7)
	Woche 36	8 (80)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Emotionale Funktion	Woche 6	20 (91)	7 (35,0)	10 (50,0)	3 (15,0)
	Woche 12	18 (100)	8 (44,4)	9 (50,0)	1 (5,6)
	Woche 36	8 (80)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0,0)
Kognitive Funktion	Woche 6	20 (91)	5 (25,0)	7 (35,0)	8 (40,0)
	Woche 12	18 (100)	5 (27,8)	10 (55,6)	3 (16,7)
	Woche 36	8 (80)	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)
Soziale Funktion	Woche 6	20 (91)	10 (50,0)	5 (25,0)	5 (25,0)
	Woche 12	18 (100)	10 (55,6)	4 (22,2)	4 (22,2)
	Woche 36	8 (80)	6 (75,0)	1 (12,5)	1 (12,5)
Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]					
*Entsprechende Daten sind für platinbasierte Kombinationstherapie oder Ceritinib nicht verfügbar					

Für die Mehrzahl der Patienten waren der allgemeine Gesundheitszustand sowie die einzelnen gemessenen Funktionen unter Alectinib bis zu Woche 36 verbessert oder stabil. Insbesondere die emotionale Funktion verschlechterte sich in diesem Zeitraum überhaupt nur in wenigen Fällen.

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib <sup>a</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup>		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	NP28761			ASCEND-5		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]	Median in Monaten [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95 % KI]
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>							
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	16 / 42 (38,1)	651 [168; n.a.]	21,4 [5,5; n.a.]	35 / 116 (30,2)	6,2 [1,1; 11,1]	62 / 115 (53,9)	3,0 [1,5; 11,0]
<b>Funktionskalen</b>							
Körperliche Funktion	18 / 42 (42,9)	512 [127; n.a.]	16,8 [4,2; n.a.]	37 / 116 (31,9)	2,9 [1,5; 7,0]	51 / 115 (44,3)	9,9 [4,2; n.a.]
Rollenfunktion	19 / 42 (45,2)	464 [127; n.a.]	15,2 [4,2; n.a.]	43 / 116 (37,1)	1,7 [0,9; 3,3]	59 / 115 (51,3)	5,6 [1,8; 8,5]
Emotionale Funktion	16 / 42 (38,1)	587 [338; n.a.]	19,3 [11,1; n.a.]	20 / 116 (17,2)	7,0 [3,6; n.a.]	36 / 115 (31,3)	n.e. [11,0; n.a.]
Kognitive Funktion	24 / 42 (57,1)	260 [127; 463]	8,5 [4,2; 15,2]	27 / 116 (23,3)	n.e. [1,8; n.a.]	59 / 115 (51,3)	4,4 [2,8; 9,5]
Soziale Funktion	15 / 42 (35,7)	n.a. [259; n.a.]	n.a. [8,5; n.a.]	46 / 116 (39,7)	1,4 [0,9; 5,5]	67 / 115 (58,3)	2,8 [1,4; 8,3]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N. n.a.: nicht auswertbar; a: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie [12] *Berechnung Tage/365,25*12							

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands 21,4 Monate (95 % KI [5,5; n.a.]), für Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed 6,2 Monate (95 % KI [1,1; 11,1]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 3,0 Monate (95 % KI [1,5; 11,0]).

Die emotionale Funktion konnte mit Alectinib 19,3 Monate (95 % KI [11,1; n.a.]) aufrechterhalten werden und mit Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n.a.]). Bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion nicht erreicht.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion betrug unter Alectinib 16,8 Monate (95 % KI [4,2; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed 2,9 Monate (95 % KI [1,5; 7,0]) und unter Ceritinib 9,9 Monate (95 % KI [4,2; n.a.]).

Die Rollenfunktion verschlechterte sich bei Patienten in Behandlung mit Alectinib nach 15,2 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]), bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed nach 1,7 Monaten (95 % KI [0,9; 3,3]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [1,8; 8,5]).

Bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion dauerte es unter Alectinib 8,5 Monate (95 % KI [4,2; 15,2]) und unter Ceritinib 4,4 Monate (95 % KI [2,8; 9,5]). Bei Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion nicht erreicht.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion war der Median zum Zeitpunkt des Datenschnittes für Patienten unter Alectinib noch nicht erreicht, für Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed betrug er 1,4 Monate (95 % KI [0,9; 5,5]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,4; 8,3]).

Tabelle 4-123: Responderanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel\*, Pemetrexed\* oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung (≤ -10)	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung (≥ +10)
<b>Studie NP28761</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Woche 6	36 (80)	17 (47,2)	13 (36,1)	6 (16,7)
	Woche 12	33 (80)	14 (42,4)	16 (48,5)	3 (9,1)
	Woche 36	24 (86)	9 (37,5)	10 (41,7)	5 (20,8)
<b>Funktionsskalen</b>					
Körperliche Funktion	Woche 6	36 (80)	9 (25,0)	22 (61,1)	5 (13,9)
	Woche 12	33 (80)	9 (27,3)	17 (51,5)	7 (21,2)
	Woche 36	24 (86)	6 (25,0)	11 (45,8)	7 (29,2)
Rollenfunktion	Woche 6	36 (80)	12 (33,3)	18 (50,0)	6 (16,7)
	Woche 12	33 (80)	13 (39,4)	15 (45,5)	5 (15,2)
	Woche 36	24 (86)	8 (33,3)	10 (41,7)	6 (25,0)
Emotionale Funktion	Woche 6	36 (80)	9 (25,0)	23 (63,9)	4 (11,1)
	Woche 12	33 (80)	15 (45,5)	15 (45,5)	3 (9,1)
	Woche 36	24 (86)	7 (29,2)	14 (58,3)	3 (12,5)
Kognitive Funktion	Woche 6	36 (80)	12 (33,3)	17 (47,2)	7 (19,4)
	Woche 12	33 (80)	11 (33,3)	16 (48,5)	6 (18,2)
	Woche 36	24 (86)	3 (12,5)	14 (58,3)	7 (29,2)
Soziale Funktion	Woche 6	36 (80)	13 (36,1)	16 (44,4)	7 (19,4)
	Woche 12	33 (80)	12 (36,4)	16 (48,5)	5 (15,2)
	Woche 36	24 (86)	12 (50,0)	6 (25,0)	6 (25,0)
Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung aus Studie NP28761 [86]					
*Entsprechende Daten sind für Docetaxel, Pemetrexed und Ceritinib aufgrund anderer Operationalisierungen in der Studie ASCEND-5 nicht verfügbar. [8]					

Für die Mehrzahl der Patienten waren der allgemeine Gesundheitszustand sowie die einzelnen gemessenen Funktionen unter Alectinib bis zu Woche 36 verbessert oder stabil.



Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der einarmigen Studie NP28761

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NP28761	Gesamtpopulation <sup>a</sup>	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Tagen [95 % KI]
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>		
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	27 / 79 (34,2)	651 [309; n.a.]
<b>Funktionsskalen</b>		
Körperliche Funktion	31 / 79 (39,2)	512 [288; n.a.]
Rollenfunktion	32 / 79 (40,5)	464 [183; n.a.]
Emotionale Funktion	25 / 79 (31,6)	624 [374; n.a.]
Kognitive Funktion	46 / 79 (58,2)	251 [155; 378]
Soziale Funktion	30 / 79 (38,0)	651 [251; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.a.: nicht auswertbar a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. Quelle: [86]		

Tabelle 4-125: Responderanalyse der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Zeitpunkt	n (%)	Anzahl Patienten n (%)		
			Verbesserung (≤ -10)	Stabil (-9 bis +9)	Verschlechterung (≥ +10)
<b>Studie NP28761 Gesamtpopulation<sup>a</sup></b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Woche 6	67 (81)	38 (56,7)	21 (31,3)	8 (11,9)
	Woche 12	61 (84)	33 (54,1)	24 (39,3)	4 (6,6)
	Woche 36	39 (83)	19 (48,7)	15 (38,5)	5 (12,8)
<b>Funktionsskalen</b>					
Körperliche Funktion	Woche 6	67 (81)	20 (29,9)	35 (52,2)	12 (17,9)
	Woche 12	61 (84)	23 (37,7)	26 (42,6)	12 (19,7)
	Woche 36	39 (83)	12 (30,8)	19 (48,7)	8 (20,5)
Rollenfunktion	Woche 6	67 (81)	31 (46,3)	26 (38,8)	10 (14,9)
	Woche 12	61 (84)	29 (47,5)	23 (37,7)	9 (14,8)
	Woche 36	39 (83)	17 (43,6)	15 (38,5)	7 (17,9)
Emotionale Funktion	Woche 6	67 (81)	20 (29,9)	40 (59,7)	7 (10,4)
	Woche 12	61 (84)	26 (42,6)	31 (50,8)	4 (6,6)
	Woche 36	39 (83)	16 (41,0)	20 (51,3)	3 (7,7)
Kognitive Funktion	Woche 6	67 (81)	20 (29,9)	29 (43,3)	18 (26,9)
	Woche 12	61 (84)	19 (31,1)	30 (49,2)	12 (19,7)
	Woche 36	39 (83)	6 (15,4)	23 (59,0)	10 (25,6)
Soziale Funktion	Woche 6	67 (81)	28 (41,8)	26 (38,8)	13 (19,4)
	Woche 12	61 (84)	27 (44,3)	24 (39,3)	10 (16,4)
	Woche 36	39 (83)	20 (51,3)	11 (28,2)	8 (20,5)
<p>a: Die Gesamtpopulation der Studie NP28761 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>					

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich. Desweiteren wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nur in der Studie NP28761 erhoben.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.3.1.4 Verträglichkeit**

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

Tabelle 4-126: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
NP28761 / NP28673	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Sämtliche UE, die nach der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten wurden im eCRF dokumentiert und gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.1) sowie dem Roche INN (International non-proprietary Name) Drug Terms and Procedures Dictionary for medications and treatments klassifiziert und durch den Prüfarzt bzgl. den Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Schweregrad nach NCI-CTCAE (Version 4.0) eingestuft. Es werden Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt.</p> <p>Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Die Progression des Primärtumors sowie das Auftreten neuer Läsionen wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt und nicht als UE berichtet.</p> <p><u>Patienten mit UE ≥ Grad 3, Patienten mit UE Grad 3, Patienten mit UE Grad 4, Patienten mit UE Grad 5</u></p> <p>Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß der CTCAE des NCI und wurde detailliert im eCRF berichtet.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich,</li> <li>• lebensbedrohlich,</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend,</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende SUE wurden auch nach Studienende erhoben und berichtet.</p> <p><u>Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE</u></p> <p>Mit dem Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE wurden alle Abbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Patienten mit ausgewählten UE</u></p>

Studie	Operationalisierung																														
	<p>Bei den ausgewählten UE handelt es sich um UE von speziellem Interesse (Selected Adverse Events und Adverse Events of Special Interest, AESI) sowie UE, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math> in der gepoolten Gesamtpopulation der Studien NP28761 und NP28673 aufgetreten sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Alectinib) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen (ALK-Inhibitoren) vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden.</li> </ul> <p>Die vom Sponsor definierten AESI wurden um weitere in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung) der Fachinformationen von Alectinib und Ceritinib genannte Nebenwirkungen ergänzt. Somit wurden alle bekannten Risiken der Prüfmedikation sowie des ALK-Vergleichspräparates als UE von speziellem Interesse eingestuft.</p> <p>AESI wurden mittels Preferred Term (PT) oder Begriffscluster (Systemorganklasse, System Organ Class, SOC) gemäß der aktuellsten Version des MedDRA sowie standardisierter MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) kodiert. Bei einem Endpunkt (Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus) handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, für den keine gesonderte MedDRA-Codierung vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE, die mit einer Inzidenz von mindestens 10 % aufgetreten sind, werden nach Preferred Term kodiert dargestellt.</li> </ul> <p>Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</p> <p>Im Folgenden werden alle ausgewählten UE, jeweils sortiert nach medizinischer Kategorie, tabellarisch aufgeführt.</p> <p>Details zur Operationalisierung ausgewählter UE:</p> <table border="1" data-bbox="347 1249 1402 1964"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1249 847 1296">Ausgewählte UE</th> <th data-bbox="855 1249 1402 1296">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="347 1308 1402 1344">Gastrointestinale UE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1355 847 1391">Gastrointestinale Erkrankungen*</td> <td data-bbox="855 1355 1402 1391">SOC: Gastrointestinal disorders</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1402 847 1438">Gastrointestinale Erkrankungen Grad <math>\geq 3</math>*</td> <td data-bbox="855 1402 1402 1438">SOC: Gastrointestinal disorders, Grad <math>\geq 3</math></td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1449 847 1485">Obstipation</td> <td data-bbox="855 1449 1402 1485">PT: Constipation</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1496 847 1532">Diarrhoe</td> <td data-bbox="855 1496 1402 1532">PT: Diarrhoea</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1543 847 1579">Übelkeit</td> <td data-bbox="855 1543 1402 1579">PT: Nausea</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1590 847 1626">Erbrechen</td> <td data-bbox="855 1590 1402 1626">PT: Vomiting</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="347 1637 1402 1673">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1684 847 1720">Fatigue</td> <td data-bbox="855 1684 1402 1720">PT: Fatigue</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1731 847 1767">Asthenie</td> <td data-bbox="855 1731 1402 1767">PT: Asthenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1778 847 1814">Periphere Ödeme</td> <td data-bbox="855 1778 1402 1814">PT: Oedema peripheral</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1825 847 1861">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="855 1825 1402 1861">PT: Headache</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1872 847 1908">Schwindel</td> <td data-bbox="855 1872 1402 1908">PT: Dizziness</td> </tr> <tr> <td data-bbox="347 1919 847 1955">Schlaflosigkeit</td> <td data-bbox="855 1919 1402 1955">PT: Insomnia</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgewählte UE	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse	Gastrointestinale UE		Gastrointestinale Erkrankungen*	SOC: Gastrointestinal disorders	Gastrointestinale Erkrankungen Grad $\geq 3$ *	SOC: Gastrointestinal disorders, Grad $\geq 3$	Obstipation	PT: Constipation	Diarrhoe	PT: Diarrhoea	Übelkeit	PT: Nausea	Erbrechen	PT: Vomiting	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue	PT: Fatigue	Asthenie	PT: Asthenia	Periphere Ödeme	PT: Oedema peripheral	Kopfschmerzen	PT: Headache	Schwindel	PT: Dizziness	Schlaflosigkeit	PT: Insomnia
Ausgewählte UE	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse																														
Gastrointestinale UE																															
Gastrointestinale Erkrankungen*	SOC: Gastrointestinal disorders																														
Gastrointestinale Erkrankungen Grad $\geq 3$ *	SOC: Gastrointestinal disorders, Grad $\geq 3$																														
Obstipation	PT: Constipation																														
Diarrhoe	PT: Diarrhoea																														
Übelkeit	PT: Nausea																														
Erbrechen	PT: Vomiting																														
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort																															
Fatigue	PT: Fatigue																														
Asthenie	PT: Asthenia																														
Periphere Ödeme	PT: Oedema peripheral																														
Kopfschmerzen	PT: Headache																														
Schwindel	PT: Dizziness																														
Schlaflosigkeit	PT: Insomnia																														

Studie	Operationalisierung	
	Gewichtszunahme	PT: Weight increased
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
	Interstitielle Lungenerkrankung*	SMQ [narrow]: Interstitial lung disease (ILD)
	Akute interstitielle Pneumonitis	PT: Acute interstitial pneumonitis
	Husten	PT: Cough
	Dyspnoe	PT: Dyspnoea
	Infektionen der oberen Atemwege	PT: Upper respiratory tract infection
	Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	
	Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase*: Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes Muskelkrankungen Enzymuntersuchungen	Muscular AE, Creatine phosphokinase (CPK) elevations: HLGT: Musculoskeletal and connective tissue disorders n.a.C HLGT: Muscle disorders HLGT: Enzyme investigations n.a.C (from SOC investigations)
	Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)	PT: Blood CPK increased
	Myalgie	PT: Myalgia
	Arthralgie	PT: Arthralgia
	Rückenschmerzen	PT: Back pain
	Lebererkrankungen	
	Hepatozelluläre oder cholestatische Schäden sowie abnormale Leberfunktionstests*: Arzneimittel-bedingte Lebererkrankungen*	Hepatocellular or cholestatic damage AE and abnormal liver function tests (LFTs): SMQ [narrow]: Drug related hepatic disorder, comprehensive search
	Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus*	Treatment-emergent Alanine Aminotransferase (ALT) or Aspartate Aminotransferase (AST) > 3 × baseline value in combination with total bilirubin > 2 × ULN (of which 35% is direct bilirubin) Treatment-emergent ALT or AST > 3 × baseline value in combination with clinical jaundice
	Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST)	PT: AST Increased
	Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT)	PT: ALT Increased
	Hyperbilirubinämie	PT: Blood bilirubin increased
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*	SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders
	Hautausschlag	PT: Rash
	Photosensibilität	PT: Photosensitivity reaction
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen	

Studie	Operationalisierung	
	Hämatopoetische Zytopenie *	SMQ [wide]: Hematopoietic cytopenias
	Lipaseerhöhung**	PT: Lipase increased
	Amylaseerhöhung**	PT: Amylase increased
	Hyperglykämie**	PT: Hyperglycaemia
	Anämie	PT: Anaemia
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
	Abnormale Nierenfunktion*: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Abnormal kidney function AEs: SOC: Renal and urinary disorders
	Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung	HLGT: Renal and urinary tract investigations and urinalyses
	Akutes Nierenversagen	SMQ [narrow]: Acute renal failure
	Augenerkrankungen	
	Augenerkrankungen*	SOC: Eye disorders
	Sehstörungen Grad $\geq 3^*$	Vision changes, Grad $\geq 3$ : PTs: Vision blurred Visual impairment Vitreous floaters Visual acuity reduced Asthenopia Diplopia
	Kardiale Ereignisse	
	Verlängerung des QT-Intervalls*	SMQ [narrow]: Torsade de pointes QT prolonga- tion
	Bradykardie**	PTs: Bardycardia Sinus bradycardia
	HLGT = High Level Grouped Term n.a.C = Not Elsewhere Classified SMQ = Standard MedDRA Query SOC = System Organ Class PT = Preferred Term * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) gemäß Studienprotokoll [55, 56] ** Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) gemäß Fachinformation [52, 53]	
	<u>Analyse-Population und dargestellte Behandlungsphasen</u> <u>Safety-Population</u> Die Analyse-Population ist die Safety-Population (Sicherheitspopulation; N = 225). Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten und jeweils in Phase II der Studien NP28761 und NP28673, d.h. nach der Dosisfindungsstudie (Phase I), behandelt wurden.	

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Ergebnisdarstellung</u></p> <p>Da das Verträglichkeitsprofil von Alectinib zwischen den beiden Teilpopulationen (Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen; Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen) vergleichbar ist und kein Hinweis auf unterschiedliche Sicherheitssignale vorliegt, werden für die oben aufgeführten Endpunkte die Inzidenz der gepoolten Sicherheitspopulation (NP28761 und NP28673) dargestellt.</p> <p>Dadurch wird das Verträglichkeitsprofil von Alectinib für die größtmögliche in den Zulassungsstudien behandelte Patientenzahl abgebildet. Aus Gründen der Vollständigkeit werden zusätzlich tabellarisch die Daten der Sicherheitspopulation getrennt nach beiden Studien sowie getrennt nach Teilpopulationen dargestellt. Zudem werden die Inzidenz verfügbarer Sicherheitsendpunkte der Vergleichstherapien aus den Studien PROFILE 1014 (Quellen: Nutzenbewertungsdossier Modul 4 Crizotinib und Addendum Nutzenbewertung IQWiG Crizotinib) und ASCEND-5 (Quellen: Nutzenbewertungsdossier Modul 4 Ceritinib und Nutzenbewertung IQWiG Ceritinib) dargestellt. [8-10, 13] Eine Gegenüberstellung der Verträglichkeit von Alectinib erfolgt zur platinbasierten Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed) (PROFILE 1014), zur Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed (ASCEND-5) sowie zu Ceritinib (ASCEND-5). Für ausgewählte UE, für die keine Gegenüberstellung der Inzidenz von Alectinib und Ceritinib bzw. Docetaxel oder Pemetrexed oder platinbasierter Kombinationschemotherapie möglich ist (Darstellung entsprechender Endpunkte weder in Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers noch in der IQWiG Nutzenbewertung von Ceritinib bzw. Crizotinib oder unterschiedliche Operationalisierung der Endpunkte) wurden Häufigkeitsangaben aus den Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen und im Text aufgeführt.</p> <p>Diese Darstellung dient zur besseren Evaluierung des Sicherheitsprofils von Alectinib im Kontext einer in diesem Anwendungsgebiet üblichen onkologischen Therapie mit den definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p>Die zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen den ALK-Inhibitor Ceritinib sowie folgende Chemotherapeutika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platinverbindungen (Cisplatin, Carboplatin)</li> <li>• Antimetabolite (Pemetrexed, Gemcitabin)</li> <li>• Taxane (Docetaxel, Paclitaxel)</li> <li>• Mitosehemmstoff (Vinorelbin)</li> </ul> <p>Die Häufigkeitsangaben gemäß Fachinformation sind folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr häufig (<math>\geq 10</math> %)</li> <li>• häufig (1-10 %)</li> <li>• gelegentlich (0,1-1 %)</li> <li>• selten (0,01-0,1 %)</li> </ul> <p>Sofern für die ausgewählten UE Angaben in den Fachinformationen der Vergleichstherapien aufgelistet sind, werden diese zum deskriptiven Vergleich herangezogen. Da nicht in allen Fachinformationen Nebenwirkungen jeglicher Häufigkeitsgruppen aufgelistet sind (Ceritinib: Inzidenzen <math>\geq 1</math> %, Docetaxel: Inzidenzen <math>\geq 0,1</math> %, Pemetrexed: Inzidenzen <math>\geq 5</math> %), werden zur Darstellung im Folgenden generell Inzidenzen <math>\geq 0,1</math> % (Pemetrexed: Inzidenzen <math>\geq 5</math> %) abgebildet.</p> <p>Subgruppenergebnisse werden für die UE, die die generelle Verträglichkeit beschreiben, sowie für die ausgewählten UE dargestellt. In Fällen, in denen UE mit einer Inzidenz <math>\geq 10</math> % in der gepoolten Gesamtpopulation, in einer Teilpopulation jedoch mit weniger als 10 % auftraten, ist dies entsprechend in den Tabellen vermerkt. Für diese UE wurden in den betreffenden Teilpopulationen jeweils keine Subgruppenergebnisse berechnet.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Der Datenschnitt für die Verträglichkeit ist der 22.01.2016 für NP28761 und 01.02.2016 für NP28673.</p>



Tabelle 4-127: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte – weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Operationalisierung
<b>PROFILE 1014</b>	<p>„Als unerwünschte Ereignisse ("adverse events") werden jegliche während der Studientherapie auftretende ("all causality"), unerwünschte (medizinische) Ereignisse definiert. Sie müssen nicht unbedingt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation aufweisen.</p> <p>Der Berichtszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasst den gesamten Behandlungszeitraum der Studientherapie einschließlich einer 28-tägigen Periode nach der letzten Einnahme der jeweiligen Studienmedikation.</p> <p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE: "serious adverse event") wurden die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Lebensbedrohliches Ereignis</li> <li>• Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung</li> <li>• Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung</li> <li>• Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler</li> </ul> <p>Tumorprogression während der Studie (einschließlich Zeichen und Symptome der Progression) und stationäre Behandlung aufgrund der Tumorprogression werden nicht als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Wenn die Tumorprogression allerdings während der Studie oder während des Berichtszeitraumes zum Tod führte, dann muss dies als schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Schweregrad 5 (Tod im Zusammenhang mit dem UE) berichtet werden.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p> <p>Des Weiteren werden als Sensitivitätsanalysen zur Ergänzung der Kaplan-Meier-Analysen bzw. Cox-Modelle Analysen vorgelegt, die mehrfache Ereignisse des gleichen Typs bei einem Patienten einbeziehen (sogenannte "recurrent event" Modelle). Dafür wird das Hazard Ratio aus den dazugehörigen Andersen-Gill Modellen angegeben (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert). Außerdem wird mittels Mean Cumulative Function-Plots (inkl. 95%-Konfidenzbänder) die kumulative Verteilungsfunktion der ggfs. mehrfachen Ereignisse pro Behandlungsarm graphisch gegenübergestellt.</p> <p>Zudem werden sog. competing risk Analysen nach Fine &amp; Gray durchgeführt und cumulative incidence function Plots dargestellt. Als konkurrierende Ereignisse sind dabei die folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress.</li> </ul> <p>Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, dargestellt.</p> <p>Dargestellt werden die Anzahl der Ereignisse, das relative Risiko für den auf diese Absolutzahlen bezogene Effektschätzer sowie das Odds Ratio und die Risikodifferenz. Zusätzlich werden wegen ihres prinzipiell unverzerrten Charakters die medianen Zeiten bis zum Ereignis und das Hazard Ratio (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) als unverzerrter Effektschätzer dargestellt (letzteres aus Proportional Hazards Regressionsmodellen nach Cox) und das zeitbezogene Risiko zusätzlich anhand der Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe veranschaulicht.</p>

Studie	Operationalisierung																														
	<p>Zudem werden als Sensitivitätsanalysen sog. <i>competing risk</i> Analysen nach Fine &amp; Gray durchgeführt und cumulative incidence function Plots dargestellt. Als konkurrierende Ereignisse sind dabei die folgenden definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• Studienabbruch aus einem anderen Grund als Tod oder Progress. “ [9]</li> </ul> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Es werden im Folgenden diejenigen UE der PROFILE 1014-Studie tabellarisch aufgeführt, die mit den ausgewählten UE der Studien NP28761 / NP28673 (s.o.) übereinstimmen (<i>ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in PROFILE 1014</i>). Anhand der Operationalisierung (<i>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in PROFILE 1014</i>) wird begründet, ob eine Gegenüberstellung der Inzidenz der Analysepopulationen (PROLIFE 1014 vs. NP28761 / NP28673) möglich ist oder ein Vergleich nicht zutrifft (<i>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673</i>).</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden mittels Preferred Term (PT) gemäß MedDRA Version 16.1 kodiert.</p> <p>Details zur Operationalisierung UE von besonderem Interesse:</p> <table border="1" data-bbox="395 869 1402 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 869 738 1014">Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in PROFILE 1014</th> <th data-bbox="746 869 1129 1014">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in PROFILE 1014</th> <th data-bbox="1137 869 1402 1014">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1025 738 1070">Obstipation</td> <td data-bbox="746 1025 1129 1070">PT: Constipation</td> <td data-bbox="1137 1025 1402 1070">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1081 738 1126">Diarrhoe</td> <td data-bbox="746 1081 1129 1126">PT: Diarrhoe</td> <td data-bbox="1137 1081 1402 1126">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1137 738 1182">Übelkeit</td> <td data-bbox="746 1137 1129 1182">PT: Nausea</td> <td data-bbox="1137 1137 1402 1182">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1193 738 1238">Erbrechen</td> <td data-bbox="746 1193 1129 1238">PT: Vomiting</td> <td data-bbox="1137 1193 1402 1238">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1249 738 1294">Fatigue</td> <td data-bbox="746 1249 1129 1294">PT: Fatigue</td> <td data-bbox="1137 1249 1402 1294">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1305 738 1350">Asthenie</td> <td data-bbox="746 1305 1129 1350">PT: Asthenia</td> <td data-bbox="1137 1305 1402 1350">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1361 738 1473">Schwindel</td> <td data-bbox="746 1361 1129 1473">PT: Balance Disorder oder Dizziness oder Dizziness exertional oder Dizziness postural oder Presyncope</td> <td data-bbox="1137 1361 1402 1473">n.z.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1485 738 1865">Interstitielle Lungenerkrankung*</td> <td data-bbox="746 1485 1129 1865">PT: acute interstitial pneumonitis oder acute lung injury oder acute respiratory distress syndrome oder alveolitis oder alveolitis allergic oder alveolitis necrotising oder diffuse alveolar damage oder eosinophilic pneumonia oder eosinophilic pneumonia acute oder idiopathic pulmonary fibrosis oder interstitial lung disease oder pneumonitis oder pulmonary toxicity</td> <td data-bbox="1137 1485 1402 1865">n.z.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1877 738 1993">Dyspnoe</td> <td data-bbox="746 1877 1129 1993">PT: Dyspnoea oder Dyspnoea at rest oder Dyspnoea exertional oder Dyspnoea paroxysmal nocturnal oder Nocturnal dyspnoea</td> <td data-bbox="1137 1877 1402 1993">n.z.</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in PROFILE 1014	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in PROFILE 1014	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673	Obstipation	PT: Constipation	ja	Diarrhoe	PT: Diarrhoe	ja	Übelkeit	PT: Nausea	ja	Erbrechen	PT: Vomiting	ja	Fatigue	PT: Fatigue	ja	Asthenie	PT: Asthenia	ja	Schwindel	PT: Balance Disorder oder Dizziness oder Dizziness exertional oder Dizziness postural oder Presyncope	n.z.	Interstitielle Lungenerkrankung*	PT: acute interstitial pneumonitis oder acute lung injury oder acute respiratory distress syndrome oder alveolitis oder alveolitis allergic oder alveolitis necrotising oder diffuse alveolar damage oder eosinophilic pneumonia oder eosinophilic pneumonia acute oder idiopathic pulmonary fibrosis oder interstitial lung disease oder pneumonitis oder pulmonary toxicity	n.z.	Dyspnoe	PT: Dyspnoea oder Dyspnoea at rest oder Dyspnoea exertional oder Dyspnoea paroxysmal nocturnal oder Nocturnal dyspnoea	n.z.
Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in PROFILE 1014	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in PROFILE 1014	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673																													
Obstipation	PT: Constipation	ja																													
Diarrhoe	PT: Diarrhoe	ja																													
Übelkeit	PT: Nausea	ja																													
Erbrechen	PT: Vomiting	ja																													
Fatigue	PT: Fatigue	ja																													
Asthenie	PT: Asthenia	ja																													
Schwindel	PT: Balance Disorder oder Dizziness oder Dizziness exertional oder Dizziness postural oder Presyncope	n.z.																													
Interstitielle Lungenerkrankung*	PT: acute interstitial pneumonitis oder acute lung injury oder acute respiratory distress syndrome oder alveolitis oder alveolitis allergic oder alveolitis necrotising oder diffuse alveolar damage oder eosinophilic pneumonia oder eosinophilic pneumonia acute oder idiopathic pulmonary fibrosis oder interstitial lung disease oder pneumonitis oder pulmonary toxicity	n.z.																													
Dyspnoe	PT: Dyspnoea oder Dyspnoea at rest oder Dyspnoea exertional oder Dyspnoea paroxysmal nocturnal oder Nocturnal dyspnoea	n.z.																													

Studie	Operationalisierung		
		oder Orthopnoea	
	Infektionen der oberen Atemwege	PT: laryngitis oder nasopharyngitis oder pharyngitis oder rhinitis oder upper respiratory tract infection	n.z.
	Hautausschlag	PT: Rash	ja
	Anämie	PT: Anaemia oder Anaemia macrocytic oder Anaemia megaloblastic oder Haemoglobin oder Haemoglobin decreased oder Hyperchromic anaemia oder Hypochromic anaemia oder Hypoplastic anaemia oder Microcytic anaemia oder Normochromic normocytic anaemia	n.z.
	Sehstörungen Grad $\geq 3^*$	PT: chromatopsia oder diplopia oder halo vision oder photophobia oder photopsia oder vision blurred oder visual acuity reduced oder visual brightness oder visual field defect oder visual impairment oder vitreous floaters	n.z.
	Verlängerung des QT-Intervalls*	PT: Electrocardiogram QT prolonged	n.z.
	Bradykardie**	PT: Bradyarrhythmia oder Bradycardia oder Heart rate decreased oder Sinus arrest oder Sinus Bradycardia	n.z.
	SOC = System Organ Class PT = Preferred Term n.z. = nicht zutreffend * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) gemäß Studienprotokoll ** Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) gemäß Fachinformation		
	Die Analyse erfolgte für die Safety Analysis Population.		
<b>ASCEND-5</b>	„Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 / 4)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)<sup>b</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</li> <li>- Herzerkrankungen</li> <li>- Leber- und Gallenerkrankungen</li> <li>- Erkrankungen des Nervensystems</li> </ul> </li> </ul>		

Studie	Operationalisierung																																				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</li> <li>- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</li> <li>- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</li> <li>- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 / 4)</li> </ul> <p>Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). „ [8]</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Es werden im Folgenden diejenigen UE der ASCEND-5-Studie tabellarisch aufgeführt, die mit den ausgewählten UE der Studien NP28761 / NP28673 (s.o.) übereinstimmen (<i>ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in ASCEND-5</i>). Anhand der Operationalisierung (<i>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in ASCEND-5</i>) wird begründet, ob eine Gegenüberstellung der Inzidenz der Analysepopulationen (ASCEND-5 vs. NP28761 / NP28673) möglich ist oder ein Vergleich nicht zutrifft (<i>Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673</i>).</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden mittels Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA kodiert.“</p> <p>Details zur Operationalisierung UE von besonderem Interesse:</p> <table border="1" data-bbox="395 1243 1402 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="395 1243 754 1388">Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in ASCEND-5</th> <th data-bbox="762 1243 1090 1388">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in ASCEND-5</th> <th data-bbox="1098 1243 1402 1388">Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 1400 754 1467">Gastrointestinale Erkrankungen*</td> <td data-bbox="762 1400 1090 1467">SOC: Gastrointestinal disorders</td> <td data-bbox="1098 1400 1402 1467">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1478 754 1523">Obstipation</td> <td data-bbox="762 1478 1090 1523">PT: Constipation</td> <td data-bbox="1098 1478 1402 1523">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1534 754 1579">Diarrhoe</td> <td data-bbox="762 1534 1090 1579">PT: Diarrhoe</td> <td data-bbox="1098 1534 1402 1579">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1590 754 1635">Übelkeit</td> <td data-bbox="762 1590 1090 1635">PT: Nausea</td> <td data-bbox="1098 1590 1402 1635">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1646 754 1691">Erbrechen</td> <td data-bbox="762 1646 1090 1691">PT: Vomiting</td> <td data-bbox="1098 1646 1402 1691">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1702 754 1747">Fatigue</td> <td data-bbox="762 1702 1090 1747">PT: Fatigue</td> <td data-bbox="1098 1702 1402 1747">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1758 754 1803">Asthenie</td> <td data-bbox="762 1758 1090 1803">PT: Asthenia</td> <td data-bbox="1098 1758 1402 1803">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1814 754 1859">Kopfschmerzen</td> <td data-bbox="762 1814 1090 1859">PT: Headache</td> <td data-bbox="1098 1814 1402 1859">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1870 754 1915">Schwindel</td> <td data-bbox="762 1870 1090 1915">PT: Dizziness</td> <td data-bbox="1098 1870 1402 1915">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1926 754 1971">Husten</td> <td data-bbox="762 1926 1090 1971">PT: Cough</td> <td data-bbox="1098 1926 1402 1971">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1982 754 2027">Dyspnoe</td> <td data-bbox="762 1982 1090 2027">PT: Dyspnoea</td> <td data-bbox="1098 1982 1402 2027">ja</td> </tr> </tbody> </table>	Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in ASCEND-5	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in ASCEND-5	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673	Gastrointestinale Erkrankungen*	SOC: Gastrointestinal disorders	ja	Obstipation	PT: Constipation	ja	Diarrhoe	PT: Diarrhoe	ja	Übelkeit	PT: Nausea	ja	Erbrechen	PT: Vomiting	ja	Fatigue	PT: Fatigue	ja	Asthenie	PT: Asthenia	ja	Kopfschmerzen	PT: Headache	ja	Schwindel	PT: Dizziness	ja	Husten	PT: Cough	ja	Dyspnoe	PT: Dyspnoea	ja
Ausgewählte UE in NP28761 / NP28673 und UE von besonderem Interesse in ASCEND-5	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse in ASCEND-5	Vorgehen zur Sicherheitsanalyse: Vergleichbarkeit zu NP28761 / NP28673																																			
Gastrointestinale Erkrankungen*	SOC: Gastrointestinal disorders	ja																																			
Obstipation	PT: Constipation	ja																																			
Diarrhoe	PT: Diarrhoe	ja																																			
Übelkeit	PT: Nausea	ja																																			
Erbrechen	PT: Vomiting	ja																																			
Fatigue	PT: Fatigue	ja																																			
Asthenie	PT: Asthenia	ja																																			
Kopfschmerzen	PT: Headache	ja																																			
Schwindel	PT: Dizziness	ja																																			
Husten	PT: Cough	ja																																			
Dyspnoe	PT: Dyspnoea	ja																																			

Studie	Operationalisierung		
	Myalgie	PT: Myalgia	ja
	Arthralgie	PT: Arthralgia	ja
	Rückenschmerzen	PT: Back Pain	ja
	Erhöhung Aspartat-Aminotransferase (AST)	PT: AST Increased	ja
	Erhöhung Alanin-Aminotransferase (ALT)	PT: ALT Increased	ja
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*	SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	ja
	Hautausschlag	PT: Rash	ja
	Anämie	PT: Anaemia	ja
	Augenerkrankungen	SOC: Eye disorders	ja
	SOC = System Organ Class PT = Preferred Term * Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI ) gemäß Studienprotokoll ** Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI ) gemäß Fachinformation		
<p>a: Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p> <p>b: Betrachtet wurden die genannten Systemorganklassen (SOCs) kodiert nach MedDRA (siehe Abschnitt 4.2.5.2 für eine Begründung der Auswahl einzelner SOC's).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events            MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities            SOC: System Organ Class</p>			

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitssendpunkte in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NP28761	hoch	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
NP28673	hoch	nein	ja <sup>a</sup>	ja	ja	hoch

a: Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „as treated“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitssendpunkte in weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROFILE 1014	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
ASCEND-5	niedrig	nein	ja	ja	nein <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>

a:“ Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie“. [8]  
Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der RCTs PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde aus den Nutzen dossies der pharmazeutischen Unternehmer übernommen. [8, 9] Im Fließtext wird zusätzlich die abschließende Bewertung des Verzerrungspotentials von IQWiG und G-BA dargestellt.

*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.*

Die für die Endpunkte zur Verträglichkeit berücksichtigten Studien NP28761 und NP28673 sind einarmige, multizentrische interventionelle Studien mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkten als hoch verzerrt eingestuft (siehe auch Anhang 4-F). Dennoch handelt es sich hierbei um belastbare Endpunkte (siehe auch 4.4.1)

Für die RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 wurde das Verzerrungspotenzial vom jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer mit „hoch“ bewertet. [8, 9] Für die Studie PROFILE 1014 sieht das IQWiG aufgrund des offenen Studiendesigns und der stark unterschiedlichen Behandlungsdauern für die Endpunkte zur Verträglichkeit eine potentiell hohe Verzerrung. [13] Der G-BA kommentiert das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte nicht. [15] Das Verzerrungspotenzial der Studie ASCEND-5 wird vom IQWiG aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch bewertet. [12] Auch der G-BA sieht hier ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund potenzieller informativer Zensierung. [11] Im Kontext des vorliegenden Dossiers wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein Arm der Studie PROFILE 1014 und beide Arme der Studie ASCEND-5 als Basis für einen deskriptiven Vergleich dienen.

*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 4-130: Abkürzungen in der Ergebnisdarstellung

Abkürzung	Bedeutung der Abkürzung
n.a.	Nicht auswertbar.
n.e.	„Nicht erreicht“: Originalzitat aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers [8]
n.v.	Die entsprechenden Daten sind im Modul 4A von Crizotinib (PROFILE 1014) bzw. Ceritinib (ASCEND-5) nicht dargestellt und können daher hier nicht mit Alectinib verglichen werden.
n.z.	Nicht zutreffend. Dies wird bei PROFILE 1014 und ASCEND-5 eingetragen, wenn eine Operationalisierung der jeweiligen Verträglichkeitsendpunkte nicht vergleichbar mit den Alectinib-Studien ist. Die Daten werden somit nicht dargestellt.
< 10 %	Bei diesen Populationen waren die Häufigkeiten der UE < 10 % und werden daher nicht dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

**4.3.2.3.1.4.1 Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
Patienten mit UE	224 / 225 (99,6)	99,56 [97,53; 99,92]	168 / 169 (99,4)	n.v.	99,41 [96,75; 99,99]	112 / 113 (99,1)	0,1 [0,1; 0,2]	99,12 [95,17; 99,98]	115 / 115	0,1 [0,0; 0,1]	100,00 [96,84; 100,00]
Patienten mit UE ≥ 3	91 / 225 (40,4)	40,44 [34,24; 46,97]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit UE Grad 3	74 / 225 (32,9)	32,89 [27,08; 39,27]	n.v.	n.v.	n.v.	44 / 113 (38,9)	n.v.	38,94 [29,91; 48,56]	71 / 115 (61,7)	n.v.	61,74 [52,21; 70,65]
Patienten mit UE Grad 4	10 / 225 (4,44)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	28 / 113 (24,8)	n.v.	24,78 [17,14; 33,78]	18 / 115 (15,7)	n.v.	15,65 [9,55; 23,61]
Patienten mit UE Grad 5	7 / 225 (3,1)	3,11 [1,52; 6,28]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit SUE	46 / 225 (20,4)	20,44 [15,69; 26,19]	47 / 169 (27,8)	210 [202; 284]	27,81 [21,20; 35,21]	36 / 113 (31,9)	10,1 [3,5; n.a.]	31,86 [23,41; 41,29]	49 / 115 (42,6)	11,9 [9,4; 18,0]	42,61 [33,44; 52,17]
Patienten mit Behandlungsabbruch	14 / 225 (6,2)	6,22 [3,74; 10,17]	24 / 169 (14,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	14,20 [9,32; 20,39]	11 / 113 (9,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	9,74 [4,96; 16,75]	18 / 115 (15,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	15,65 [9,55; 23,61]



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

wegen UE			
<p>KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  n.a.: Nicht auswertbar, im Nutzendossier Original mit „nicht zutreffend“ [9] und „nicht erreicht“ [8] gekennzeichnet; n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend  a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]  b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]  c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]  *Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>			

### Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

In der gepoolten Gesamtpopulation trat unter Alectinib bei fast allen Patienten ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Grades auf (224 / 225 = 99,6 %; 95 % KI [97,53; 99,92]). Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden ähnliche Inzidenz festgestellt (platinbasierte Kombinationschemotherapie: 99,4 %, Docetaxel bzw. Pemetrexed: 99,1 %, Ceritinib: 100 %).

### Patienten mit UE $\geq$ Grad 3

Unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq$  3 wurden während der Behandlung mit Alectinib bei 91 / 225 Patienten dokumentiert, dies entspricht 40,4 % (95 % KI: [34,24; 46,97]) der Gesamtpopulation. Vorrangig handelte es sich hierbei um Grad 3 UE (32,9 %; 95 % KI [27,08; 39,27]). Zu den häufigsten Grad 3 Ereignissen (Inzidenz > 2 %) zählen Veränderungen von Laborparametern (Erhöhung ALT, Erhöhung AST, Erhöhung Kreatinphosphokinase) und Dyspnoe. UE vom Schweregrad 3 waren überwiegend reversibel. [86] UE Grad 4 traten mit einer Inzidenz von 4,4 % (95 % KI [2,43; 7,99]) auf. Hierbei handelte es sich vor allem um anormale Laborparameter (Erhöhung ALT, Erhöhung AST, Anämie, Hyponatriämie, erniedrigter Neutrophiliewert). Bis auf die Hyponatriämie (2 / 225) kam kein Ereignis häufiger als einmal vor. Die meisten Grad 4 Ereignisse ließen sich einfach und erfolgreich therapieren und waren reversibel. [86]

UE Grad 5 traten unter Alectinib bei 7 / 225 Patienten (3,1 %; 95 % KI [1,52; 6,28]) auf. Zwei dieser Ereignisse wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend dokumentiert. Bei einem Ereignis handelte es sich um eine intestinale Perforation. In der Anamnese dieses Patienten wurde als Komorbidität eine Divertikulitis berichtet, die eine Prädisposition für eine Perforation darstellt. Das zweite UE Grad 5, das vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurde, war eine Hämorrhagie des Dünndarms im Zusammenhang mit einer Intussuszeption (Darmeinstülpung). [102] Hinweise in der Literatur auf einen Zusammenhang einer Intussuszeption mit einer ALK-Inhibitortherapie wie Alectinib fehlen. Bei den weiteren Grad 5 UE handelte es sich je um einen Fall von Dyspnoe, Hämorrhagie, Lungenembolie und Endokarditis. Bei einem Patienten konnte die Todesursache nicht näher spezifiziert werden. Zum Zeitpunkt des Todes lagen bei diesem Patienten ein Schlaganfall sowie ein Blutgerinnsel vor. Beide Ereignisse sowie Krankheitsprogression wurden als Todesursache dokumentiert.

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien zu Alectinib und der Studie zu Docetaxel bzw. Pemetrexed und Ceritinib ist für die Endpunkte Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4 möglich. UE Grad 3 wurden unter Alectinib bei 32,9 % der Patienten, unter Docetaxel bzw. Pemetrexed bei 38,9 % und unter Ceritinib bei 61,7 % beobachtet. Eine Differenz zugunsten von Alectinib zeigt sich ebenfalls bei Betrachtung der Gesamtrate an Grad 4 UE. Diese wurden unter Alectinib bei 4,4 % der Patienten dokumentiert. Bei Docetaxel bzw. Pemetrexed hatten 24,8 % und bei Ceritinib 15,7 % der Patienten Grad 4 Ereignisse.

### Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten mit einer Inzidenz von 20,4 % (95 % KI [15,69; 26,19]) unter Alectinib auf. Die überwiegende Mehrzahl der SUE war behandelbar und klang im Verlauf der Studie ab. Die Hälfte aller SUE (55,2 %) ließ sich dem Schweregrad 3 zuordnen. 14,9 % der SUE waren Grad 4 Ereignisse. Bei den SUE handelte es sich um Ereignisse unterschiedlicher Preferred Terms (PT) verschiedener System Organ Classes (SOC). Kein Ereignis trat mit einer Inzidenz von  $\geq 2$  % auf. [86]

Im Vergleich zu den aus den Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 entnommenen Daten zeigte sich unter Alectinib die niedrigste SUE-Inzidenz. Bei 27,8 % der Patienten, die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten und bei 31,9 % der Patienten, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed behandelt wurden, traten SUE auf. Die Therapie mit Ceritinib führte bei 42,6 % der Patienten zum Auftreten von SUE.

### Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE)

Bei 14 Patienten (6,2 %; 95 % KI [3,74; 10,17]) wurde die Behandlung mit Alectinib aufgrund eines UE abgebrochen. In sieben Fällen handelte es sich hierbei um UE, die die Leber betrafen. Bis auf eine Arzneimittel-induzierte Lebererkrankung (Grad 3), die erfolgreich behandelt wurde und reversibel war, umfassten alle übrigen UE der Leber erhöhte Laborparameter (erhöhte Transaminasewerte und Hyperbilirubinämie). Diese die Leber betreffenden Ereignisse waren reversibel bzw. waren zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts noch nicht abgeklungen (ein SUE Hyperbilirubinämie sowie ein UE Transaminaseerhöhung, jeweils vom Schweregrad 3). Die übrigen UE verteilten sich auf die folgenden unterschiedlichen PT. Bei einem Patienten handelte es sich um erhöhte Laborparameter, bei einem weiteren Patienten um eine Pneumonie. Beide UE waren reversibel. Die übrigen fünf UE waren nicht reversibel. Hierzu zählen eine Grad 2 Kreatininerhöhung (Blut), ein SUE interstitielle Lungenerkrankung (ILD) (Grad 3), ein SUE Bandruptur (Grad 3) sowie zwei Grad 5 UE: intestinale Perforation (Darmperforation) und Dyspnoe (Atemnot). [86]

Die durchschnittliche Dosisintensität betrug in der gepoolten Sicherheitspopulation beider Studien 94,1 %. [86] Dieser Wert umfasst Therapieabbrüche sowie Dosisreduktionen und gibt diejenige Alectinib-Dosis an, die jeder Patient über die gesamte Studiendauer hinweg im Durchschnitt erhalten hat. Die für Alectinib festgestellte Dosisintensität zeigt, dass die meisten Patienten im Studienverlauf die im Studienprotokoll vorgesehenen therapeutischen Alectinib-Dosierungen erhalten haben und Dosisabweichungen selten waren.

Auch für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE weist Alectinib Vorteile gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel bzw. Pemetrexed und Ceritinib auf. In der Studie ASCEND-5 brachen unter Docetaxel bzw. Pemetrexed 9,7 % der Patienten und unter Ceritinib 15,7 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab. Unter platinbasierter Kombinationschemotherapie beendeten in der Studie PROFILE 1014 ebenfalls deutlich mehr Patienten die Therapie aufgrund eines UE (14,2 %).

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

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten Population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
Patienten mit UE	51 / 51 100 [93; 100]	23 / 23 100 [85,69; 100]	28 / 28 100 [87,94; 100]	148 / 149 99,33 [96,3; 99,88]	46 / 46 100 [92,29; 100]	102 / 103 99,03 [94,70; 99,83]	87 / 87 100 [95,77; 100]	137 / 138 99,28 [96,01; 99,87]
Patienten mit UE ≥ 3	13 / 51 25,49 [15,55; 38,87]	5 / 23 21,74 [9,66; 41,9]	8 / 28 28,57 [15,25; 47,06]	68 / 149 45,64 [37,85; 53,64]	23 / 46 50 [36,12; 63,88]	45 / 103 43,69 [34,51; 53,32]	36 / 87 41,38 [31,61; 51,88]	55 / 138 39,86 [32,07; 48,19]
Patienten mit UE Grad 3	12 / 51 23,53 [14,00; 36,76]	5 / 23 21,74 [9,66; 41,90]	7 / 28 25,00 [12,68; 43,36]	53 / 149 35,57 [28,33; 43,53]	17 / 46 36,96 [24,52; 51,40]	36 / 103 34,95 [26,44; 44,55]	30 / 87 34,48 [25,34; 44,94]	44 / 138 31,88 [24,69; 40,06]
Patienten mit UE Grad 4	1 / 51 1,96 [0,35; 10,3]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	1 / 28 3,57 [0,63; 17,71]	9 / 149 6,04 [3,21; 11,08]	4 / 46 8,70 [3,43; 20,32]	5 / 103 4,85 [2,09; 10,86]	4 / 87 4,60 [1,80; 11,23]	6 / 138 4,35 [2,01; 9,16]
Patienten mit UE Grad 5	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	6 / 149 4,03 [1,86; 8,51]	2 / 46 4,35 [1,20; 14,53]	4 / 103 3,88 [1,52; 9,56]	2 / 87 2,30 [0,63; 8,00]	5 / 138 3,62 [1,56; 8,20]
Patienten mit SUE	6 / 51 11,76 [5,51; 23,38]	1 / 23 4,35 [0,77; 20,99]	5 / 28 17,86 [7,88; 35,59]	36 / 149 24,16 [17,99; 31,63]	12 / 46 26,09 [15,60; 40,26]	24 / 103 23,30 [16,19; 32,33]	15 / 87 17,24 [10,74; 26,52]	31 / 138 22,46 [16,3; 30,12]
Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE	5 / 51 9,80 [4,26; 20,98]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	5 / 28 17,86 [7,88; 35,59]	9 / 149 6,04 [3,21; 11,08]	2 / 46 4,35 [1,20; 14,53]	7 / 103 6,80 [3,33; 13,37]	2 / 87 2,30 [0,63; 8,00]	12 / 138 8,70 [5,04; 14,58]

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

Patienten Population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<p>KI: Konfidenzintervall</p> <p>n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse</p> <p>a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>								

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

**4.3.2.3.3.1.4.2 Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen**

a. Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten- populati- on	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %- KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Gastro- intestinale Erkran- kungen	151 / 225 (67,1)	67,11 [60,73; 72,92]	n.v.	n.v.	n.v.	65 / 113 (57,5)	1,5 [0,7; 3,2]	57,52 [47,87; 66,77]	108 / 115 (93,9)	0,1 [0,1; 0,3]	93,91 [87,86; 97,52]
Gastro- intestinale Erkran- kungen Grad ≥ 3	10 / 225 (4,4)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Obsti- pation	85 / 225 (37,8)	37,78 [31,70; 44,27]	51 / 169 (30,2)	260 [249; 287]	30,18 [23,37; 37,70]	15 / 113 (13,3)	n.v.	13,27 [7,62; 20,95]	22 / 115 (19,1)	n.v.	19,13 [12,40; 27,52]
Diarrhoe	42 / 225 (18,7)	18,67 [14,12; 24,27]	22 / 169 (13,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	13,02 [8,34; 19,04]	20 / 113 (17,7)	n.v.	17,70 [11,16; 26,00]	83 / 115 (72,2)	n.v.	72,17 [63,05; 80,13]
Übelkeit	51 / 225 (22,7)	22,67 [17,68; 28,57]	99 / 169 (58,6)	26 [22; 66]	58,58 [50,76; 66,09]	26 / 113 (23,0)	n.v.	23,01 [15,61; 31,87]	76 / 115 (66,1)	n.v.	66,09 [56,67; 74,65]
Erbrechen	32 / 225	14,22	60 / 169	249	35,50	6 / 113	n.v.	5,31	60 / 115	n.v.	52,17

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

Patientenpopulati-on	Alectinib	Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>	Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>	Ceritinib <sup>c</sup>
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)	PROFILE 1014	ASCEND-5	ASCEND-5
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Patienten mit Ereignis n / N (%)
	Rate [95 % KI]	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Median (Tage) [95 %-KI]
	(14,2) [10,26; 19,39]	(35,5) [249; 499] [28,31; 43,22]	(5,3) [1,97; 11,20]	(52,2) [42,66; 61,58]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.a.: nicht auswertbar, im Nutzendossier original mit „nicht zutreffend“ bezeichnet [9]; n.v.: nicht verfügbar

a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]

\*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)

Gastrointestinale Erkrankungen sowie gastrointestinale Erkrankungen Grad  $\geq 3$  wurden für Alectinib jeweils als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert. [55, 56] Für Ceritinib stellt die gastrointestinale Toxizität gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation ein besonderes Risiko der Therapie dar.

Während der Behandlung mit Alectinib wurde in der gepoolten Gesamtpopulation bei 67,1 % (95 % KI [60,73; 72,92]) der Patienten ein gastrointestinales UE dokumentiert. Bei den meisten Patienten war dieses Ereignis leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Bei 4,4 % (95 % KI [2,43; 7,99]) der Patienten (10 / 225) wurden UE Grad  $\geq 3$  festgestellt. Hiervon waren fast alle UE (9 / 10) dem Schweregrad 3 zuzuordnen. [86] Ein Ereignis führte zum Therapieabbruch und hatte einen fatalen Verlauf. Es handelte sich hierbei um eine intestinale Perforation (siehe UE Grad 5).

Das häufigste unerwünschte gastrointestinale Ereignis war Obstipation (Verstopfung) (37,8 %; 95 % KI [31,70; 44,27]). Dieses trat ausschließlich als Grad 1 oder Grad 2 Ereignis auf. Bei einem Patienten wurde eine Obstipation (Grad 2) als SUE eingestuft. Dieses Ereignis wurde erfolgreich behandelt und klang ohne Folgekomplikationen ab. [86]

Bei 18,7 % (95 % KI [14,12; 24,27]) der Patienten wurde eine Diarrhoe (Durchfall) dokumentiert. Bis auf zwei Grad 3 Diarrhoen (0,9 %), die beide erfolgreich behandelt wurden und reversibel waren, waren alle Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien eines SUE. [86]

Die Inzidenz für das Auftreten von Übelkeit lag bei 22,7 % (95 % KI [17,68; 28,57]). Die meisten UE waren leicht (Grad 1: 82,4 %). Die höchstgradige Ausprägung war ein UE vom Grad 3 (0,4 %), das ohne Folgekomplikationen erfolgreich behandelt wurde. Keines der Ereignisse war schwerwiegend. [86]

Erbrechen betraf 14,2 % (95 % KI [10,26; 19,39]) der Patienten. Bis auf ein UE handelte es sich um leichte (Grad 1) bis moderate (Grad 2) UE. Ein Ereignis erfüllte die Kriterien eines SUE (Grad 3) (0,4 %). Dieses wurde erfolgreich behandelt und war reversibel. [86]

Generell sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts typische Nebenwirkungen einer klassischen Chemotherapie und einer Therapie mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib. [53] Dies wird durch die Daten der Studie ASCEND-5 bestätigt, in der die Inzidenz für gastrointestinale Erkrankungen im Chemotherapie-Arm (Docetaxel / Pemetrexed) bei 57,5 % und im Ceritinib-Arm bei 93,9 % lag.

Im Unterschied zu Alectinib traten unter Ceritinib Diarrhoe (Alectinib: 18,7 %; Ceritinib: 72,2 %), Übelkeit (Alectinib: 22,7 %; Ceritinib: 66,1 %) und Erbrechen (Alectinib: 14,2 %; Ceritinib: 52,2 %) jeweils bei über der Hälfte der Patienten auf. Die Inzidenz für Obstipation lag für Ceritinib (19,1 %) niedriger als für Alectinib (37,8 %).

Die Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed führte im Verlauf der Studie ASCEND-5 vergleichbar häufig zu Übelkeit (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 23,0 %; Alectinib: 22,7 %) und



Diarrhoe (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 17,7 %; Alectinib: 18,7 %) wie die Therapie mit Alectinib. Obstipation (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 13,3 %; Alectinib: 37,8 %) sowie Erbrechen (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 5,3 %; Alectinib: 14,2 %) traten weniger häufig auf.

Die Gegenüberstellung von Ergebnissen zu Alectinib und Ergebnissen der Studie PROFILE 1014 zeigt, dass Übelkeit und Erbrechen bei einer platinbasierten Kombinationschemotherapie deutlich häufiger auftraten als bei einer Therapie mit Alectinib (Übelkeit: platinbasierte Kombinationschemotherapie 58,6 %; Alectinib 22,7 %; Erbrechen: platinbasierte Kombinationschemotherapie 35,5 %; Alectinib 14,2 %). Obstipation sowie Diarrhoe wurden unter platinbasierter Kombinationschemotherapie in vergleichbarem Ausmaß wie unter Alectinib festgestellt (Obstipation: platinbasierte Kombinationschemotherapie 30,2 %; Alectinib 37,8 %; Diarrhoe: platinbasierte Kombinationschemotherapie 13,0 %; Alectinib 18,7 %).

Gemäß Fachinformation treten Übelkeit und Erbrechen bei den Vergleichstherapien, die durch die Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 nicht abgebildet werden (Gemcitabin, Paclitaxel und Vinorelbin), sehr häufig (Inzidenz von  $\geq 10$  %) auf. Diarrhöen werden gemäß Fachinformation ebenfalls sehr häufig (Paclitaxel) bzw. häufig (1-10 %) (Gemcitabin, Vinorelbin) beobachtet. Obstipation tritt sehr häufig bei Vinorelbin und häufig bei Gemcitabin auf. [103-105]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Gastro- intestinale Erkrankungen	35 / 51 68,63 [54,97; 79,67]	16 / 23 69,57 [49,13; 84,4]	19 / 28 67,86 [49,34; 82,07]	99 / 149 66,44 [58,53; 73,53]	27 / 46 58,70 [44,34; 71,71]	72 / 103 69,90 [60,46; 77,91]	57 / 87 65,52 [55,06; 74,66]	94 / 138 68,12 [59,94; 75,31]
Gastro- intestinale Erkrankungen Grad ≥ 3	1 / 51 1,96 [0,35; 10,3]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	1 / 28 3,57 [0,63; 17,71]	8 / 149 5,37 [2,75; 10,24]	1 / 46 2,17 [0,38; 11,34]	7 / 103 6,80 [3,33; 13,37]	2 / 87 2,30 [0,63; 8,00]	8 / 138 5,80 [2,97; 11,02]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Obstipation	22 / 51 43,14 [30,5; 56,73]	10 / 23 43,48 [25,63; 63,19]	12 / 28 42,86 [26,51; 60,93]	50 / 149 33,56 [26,47; 41,47]	12 / 46 26,09 [15,6; 40,26]	38 / 103 36,89 [28,2; 46,53]	32 / 87 36,78 [27,41; 47,27]	53 / 138 38,41 [30,71; 46,73]
Diarrhoe	10 / 51 19,61 [11,02; 32,46]	5 / 23 21,74 [9,66; 41,9]	5 / 28 17,86 [7,88; 35,59]	27 / 149 18,12 [12,76; 25,08]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	17 / 103 16,50 [10,57; 24,85]	20 / 87 22,99 [15,4; 32,86]	22 / 138 15,94 [10,77; 22,96]
Übelkeit	12 / 51 23,53 [14,00; 36,76]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	6 / 28 21,43 [10,21; 39,54]	34 / 149 22,82 [16,81; 30,19]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	24 / 103 23,30 [16,19; 32,33]	21 / 87 24,14 [16,36; 34,10]	30 / 138 21,74 [15,67; 29,34]
Erbrechen	< 10 %	3 / 23	< 10 %	23 / 149	< 10 %	19 / 103	11 / 87	21 / 138

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
Studie								
		13,04 [4,54; 32,13]		15,44 [10,51; 22,10]		18,45 [12,14; 27,02]	12,64 [7,21; 21,24]	15,22 [10,17; 22,15]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

b. Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Fatigue	76 / 225 (33,8)	33,78 [27,92; 40,18]	65 / 169 (38,5)	237 [148; 237]	38,46 [31,09; 46,24]	32 / 113 (28,3)	n.v.	28,32 [20,24; 37,57]	31 / 115 (27,0)	n.v.	26,96 [19,11; 36,03]
Asthenie	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	41 / 169 (24,3)	249 [247; 280]	24,26 [18,01; 31,44]	21 / 113 (18,6)	n.v.	18,58 [11,89; 26,99]	26 / 115 (22,6)	n.v.	22,61 [15,33; 31,35]
Periphere Ödeme	63 / 225 (28,0)	28,00 [22,54; 34,20]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Kopfschmerzen	47 / 225 (20,9)	20,89 [16,09; 26,67]	n.v.	n.v.	n.v.	17 / 113 (15,0)	n.v.	15,04 [9,02; 22,99]	22 / 115 (19,1)	n.v.	19,13 [12,40; 27,52]
Schwindel	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.z.	n.z.	n.z.	7 / 113 (6,2)	n.v.	6,20 [2,53; 12,35]	10 / 115 (8,7)	n.v.	8,70 [4,25; 15,41]
Schlaflosigkeit	23 / 225 (10,2)	10,22 [6,91; 14,87]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Gewichtszunahme	33 / 225 (14,7)	14,67 [10,64; 19,88]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend

a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vor-

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

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %- KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<p>behandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p> <p>*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>											

Fatigue (Müdigkeit) gehört mit einer Inzidenz von 33,8 % (95 % KI [27,92; 40,18]) zu den häufigsten unter Alectinib aufgetretenen UE und trat fast ausschließlich in leichter (Grad 1) oder moderater (Grad 2) Ausprägung auf. Fatigue vom Schweregrad 3 wurde mit einer Inzidenz von 1,3 % dokumentiert. Bei diesen Patienten (3 / 225) kam es im Verlauf der Studie nicht zu einer Besserung. Es wurden keine weiteren höhergradigen UE sowie schwerwiegenden Fälle von Fatigue festgestellt. [86]

Asthenie (Schwäche) trat unter Alectinib mit einer Inzidenz von 14,2 % (95 % KI [10,26; 19,39]) auf. Ein Fall von Asthenie war vom Schweregrad 3 und besserte sich im Verlauf der Studie nicht. Darüber hinaus wurde keine Asthenie als Grad  $\geq 3$  oder SUE eingeordnet. [86]

Fatigue und Asthenie sind im Rahmen einer onkologischen Therapie vermehrt vorkommende Ereignisse. Bei der Fatigue handelt es sich um einen Symptomkomplex, der meist im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung steht und durch Müdigkeit sowie verminderte Leistungsfähigkeit, Antriebslosigkeit und ein generell vermindertes Wohlbefinden charakterisiert ist. [106]

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zu Alectinib zu denen der zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt, dass sowohl Müdigkeit als auch Asthenie unter allen Therapien sehr häufig auftraten. Bei Patienten, die eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten, wurden die vergleichsweise höchsten Inzidenz für beide UE festgestellt (Fatigue: 38,5 %, Asthenie: 24,3 %). Unter Docetaxel bzw. Pemetrexed trat bei 28,3 % der Patienten Fatigue und bei 18,6 % der Patienten Asthenie auf. Bei Patienten in Therapie mit dem ALK-Inhibitor Ceritinib trat Fatigue bei 27,0 % und Asthenie bei 22,6 % auf. Gemäß den Angaben der jeweiligen Fachinformation werden Müdigkeit und Asthenie zudem als häufige Nebenwirkung der zweckmäßigen Vergleichstherapien Gemcitabin und Vinorelbin dokumentiert. [104, 105, 107, 108]

Periphere Ödeme wurden bei 28,0 % (95 % KI [22,54; 34,20]) der Patienten unter Studienbehandlung mit Alectinib festgestellt. Bis auf ein Grad 3 Ereignis, das zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht reversibel war, handelte es sich ausschließlich um UE Grad 1 oder Grad 2. SUE traten in beiden Studien nicht auf. [86] In der Fachinformation wird „Flüssigkeitsretention“, welche das UE „periphere Ödeme“ umfasst, als sehr häufige Nebenwirkung bei Chemotherapie mit Docetaxel und Gemcitabin aufgeführt. „Ödeme“ treten unter Cisplatin häufig auf. [104, 105, 107, 109]

Die Inzidenz für Kopfschmerzen lag unter Alectinib bei 20,9 % (95 % KI [16,09; 26,67]). Kopfschmerz  $\geq$  Grad 3 trat bei 1,3 % (3 / 225) der Patienten auf. Hierbei handelte es sich um Grad 3 UE, von denen ein Ereignis die Kriterien eines SUE erfüllte. Sowohl das SUE als auch ein weiteres Grad 3 UE zeigten im Studienverlauf keine Besserung. Alle anderen Fälle von Kopfschmerz wurden dem Schweregrad 1 und 2 zugeordnet. [86] In beiden Studienarmen der ASCEND-5-Studie war die Inzidenz für Kopfschmerzen vergleichbar mit derjenigen von Alectinib (Ceritinib 19,1 %; Docetaxel bzw. Pemetrexed 15,0 %). Laut Angaben der Fachinformation sind Kopfschmerzen auch unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin häufige Nebenwirkungen. [104]

Schwindel wurde im Verlauf der Studien zu Alectinib bei 11,6 % (95 % KI [8,01; 16,39]) der Patienten festgestellt. Alle Ereignisse wurden als leichte UE (Grad 1) klassifiziert. [86] Unter Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed trat Schwindel bei 6,2 % der Patienten auf, unter Ceritinib bei 8,7 %.

Schlaflosigkeit wurde bei 10,2 % (95 % KI [6,91; 14,87]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib festgestellt. Alle Ereignisse waren leicht (Grad 1) oder moderat (Grad 2). [86]

Gewichtszunahme trat unter Alectinib mit einer Inzidenz von 14,7 % (95 % KI [10,64; 19,88]) auf. Diese UE waren fast ausschließlich (31 / 33) vom Schweregrad 1 oder 2. Gewichtszunahme Grad 3 zeigte sich bei zwei Patienten unter Studienmedikation. Beide Ereignisse waren im Studienverlauf nicht reversibel. [86] Gewichtszunahme wurde im Rahmen der Pharmakovigilanz durch den UE-Meldebogen erfasst und in die UE-Auswertung aufgenommen. Im Rahmen einer onkologischen Therapie ist Gewichtszunahme ein unerwartetes UE, da Krebspatienten häufig unter ungewolltem Gewichtsverlust leiden, welcher eine Komplikation der Grunderkrankung und der Krebstherapie darstellt. Vor diesem Hintergrund ist eine Gewichtszunahme primär nicht als problematisches Ereignis zu bewerten.



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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Fatigue	17 / 51 33,33 [21,97; 47,03]	9 / 23 39,13 [22,16; 59,21]	8 / 28 28,57 [15,25; 47,06]	52 / 149 34,90 [27,71; 42,85]	19 / 46 41,30 [28,29; 55,66]	33 / 103 32,04 [23,81; 41,56]	33 / 87 37,93 [28,45; 48,43]	43 / 138 31,16 [24,03; 39,31]
Asthenie	9 / 51 17,65 [9,57; 30,25]	< 10 %	9 / 28 32,14 [17,93; 50,66]	22 / 149 14,77 [9,96; 21,34]	< 10 %	21 / 103 20,39 [13,74; 29,17]	< 10 %	30 / 138 21,74 [15,67; 29,34]
Periphere Ödeme	11 / 51 21,57 [12,49; 34,63]	5 / 23 21,74 [9,66; 41,90]	6 / 28 21,43 [10,21; 39,54]	43 / 149 28,86 [22,19; 36,59]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	33 / 103 32,04 [23,81; 41,56]	22 / 87 25,29 [17,33; 35,33]	41 / 138 29,71 [22,72; 37,80]
Kopf- schmerzen	12 / 51 23,53 [14,00; 36,76]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	6 / 28 21,43 [10,21; 39,54]	30 / 149 20,13 [14,48; 27,29]	11 / 46 23,91 [13,91; 37,94]	19 / 103 18,45 [12,14; 27,02]	21 / 87 24,14 [16,36; 34,10]	26 / 138 18,84 [13,19; 26,17]
Schwindel	7 / 51 13,73 [6,81; 25,72]	3 / 23 13,04 [4,54; 32,13]	4 / 28 14,29 [5,70; 31,49]	16 / 149 10,74 [6,72; 16,73]	5 / 46 10,87 [4,73; 23,04]	11 / 103 10,68 [6,07; 18,12]	11 / 87 12,64 [7,21; 21,24]	15 / 138 10,87 [6,70; 17,16]
Schlaf- losigkeit	< 10 %	< 10 %	< 10 %	16 / 149 10,74 [6,72; 16,73]	7 / 46 15,22 [7,57; 28,22]	< 10 %	11 / 87 12,64 [7,21; 21,24]	< 10 %

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
Gewichtszunahme	6 / 51 11,76 [5,51; 23,38]	< 10 %	4 / 28 14,29 [5,70; 31,49]	23 / 149 15,44 [10,51; 22,10]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	13 / 103 12,62 [7,53; 20,40]	16 / 87 18,39 [11,65; 27,81]	17 / 138 12,32 [7,84; 18,84]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse, < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

c. Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Interstitielle Lungen-erkrankung (ILD)	1 / 225 (0,4)	0,44 [0,08; 2,47]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Akute interstitielle Pneumonitis	0 / 225 (0,0)	0,00 [0,00; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Husten	48 / 225 (21,3)	21,33 [16,49; 27,14]	n.v.	n.v.	n.v.	18 / 113 (15,9)	n.v.	15,93 [9,72; 24,00]	16 / 115 (13,9)	n.v.	13,91 [8,17; 21,61]
Dyspnoe	40 / 225 (17,8)	17,78 [13,34; 23,30]	n.z.	n.z.	n.z.	21 / 113 (18,6)	n.v.	18,58 [11,89; 26,99]	20 / 115 (17,4)	n.v.	17,39 [10,96; 25,57]
Infektionen der oberen Atemwege	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulation											

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

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<p>nen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p> <p>*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>											

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) stellt einen Klasseneffekt der ALK-Inhibitoren dar. [54] Sowohl bei Alectinib als auch bei Ceritinib ist die ILD unter Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 355 für die Anwendung) in der Fachinformation aufgeführt. [52, 53] In den Studienprotokollen beider Zulassungsstudien für Alectinib wurden ILD und symptomatische interstitielle Pneumonitis daher als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert. [55, 56]

Bei einem Patienten (0,4 %; 95 % KI [0,08; 2,47]) kam es während der Behandlung mit Alectinib zu einer ILD des Schweregrads 3. Dieses Ereignis wurde als SUE klassifiziert, führte zum Therapieabbruch und wurde durch den Prüfarzt als in Verbindung mit der Studienmedikation stehend bewertet. [86, 102] Darüber hinaus wurden keine weiteren Fälle von ILD dokumentiert. Bei keinem der Studienpatienten trat eine interstitielle Pneumonitis auf. Gemäß Fachinformation wird die ILD bei einer Therapie mit Paclitaxel oder Vinorelbin häufig und bei Gemcitabin gelegentlich beobachtet. [103-105]

Die Inzidenz für Husten lag unter Alectinib bei 21,3 % (95 % KI [16,49; 27,14]). Alle Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2 und nicht schwerwiegend. [86]

Eine Dyspnoe (Atemnot) trat bei 17,8 % (95 % KI [13,34; 23,30]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib auf. Hiervon waren 3,6 % (8 / 225) vom Schweregrad 3. Bei fünf dieser Patienten besserte sich die Symptomatik während des Studienverlaufs nicht. Eine Dyspnoe hatte einen fatalen Verlauf, wurde jedoch nicht als in Zusammenhang mit Alectinib stehend bewertet. [102] Daneben wurde je eine Dyspnoe Grad 2 bzw. Grad 3 als schwerwiegend identifiziert. Beide SUE waren therapierbar und im Studienverlauf reversibel. [86]

Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse zu Alectinib und zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt, dass die Inzidenzen von Husten (Alectinib: 21,3 %, Docetaxel bzw. Pemetrexed: 15,9 %, Ceritinib: 13,9 %) und Dyspnoe (Alectinib 17,8 %, Docetaxel bzw. Pemetrexed: 18,6 %, Ceritinib: 17,4 %) jeweils vergleichbar waren. Gemäß Angaben der Fachinformationen tritt unter Therapie mit Gemcitabin Husten als häufige Nebenwirkung und Dyspnoe als sehr häufige Nebenwirkung auf. Unter Therapie mit Vinorelbin wird Dyspnoe gelegentlich beobachtet. [104, 105]

Die Inzidenz für Infektionen der oberen Atemwege lag in der Gesamtpopulation der Studien zu Alectinib bei 14,2 % (95 % KI [10,26; 19,39]). Die Ereignisse waren ausschließlich vom Schweregrad 1 oder 2. Keines der UE erfüllte die Kriterien eines SUE oder führte zum Studienabbruch. [86]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b> <b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Interstitielle Lungen- erkrankung (ILD)	0 / 51 0,00 [0,00; 7,0]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	1 / 149 0,67 [0,12; 3,7]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	1 / 103 0,97 [0,17; 5,30]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	1 / 138 0,72 [0,13; 3,99]
Akute interstitielle Pneumonitis	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	0 / 149 0,00 [0,0; 2,51]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	0 / 0 0,00 [0,00; 3,60]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	0 / 0 0,00 [0,00; 2,71]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Husten	13 / 51 25,49 [15,55; 38,87]	4 / 23 17,39 [6,98; 37,14]	9 / 28 32,14 [17,93; 50,66]	30 / 149 20,13 [14,48; 27,29]	9 / 46 19,57 [10,65; 33,17]	21 / 103 20,39 [13,74; 29,17]	18 / 87 20,69 [13,51; 30,35]	30 / 138 21,74 [15,67; 29,34]
Dyspnoe	8 / 51 15,69 [8,17; 28,01]	3 / 23 13,04 [4,54; 32,13]	5 / 28 17,86 [7,88; 35,59]	28 / 149 18,79 [13,33; 25,82]	12 / 46 26,09 [15,60; 40,26]	16 / 103 15,53 [9,79; 23,75]	17 / 87 19,54 [12,57; 29,08]	23 / 138 16,67 [11,37; 23,77]
Infektionen der oberen Atemwege	< 10 %	< 10 %	4 / 28 14,29 [5,70; 31,49]	24 / 149 16,11 [11,07; 22,85]	9 / 46 19,57 [10,65; 33,17]	15 / 103 14,56 [9,03; 22,65]	13 / 87 14,94 [8,95; 23,90]	19 / 138 13,77 [8,99; 20,50]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Gesamtpopulation <sup>c</sup>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> NP28761 NP28673</b>	<b>Gepoolt<sup>b</sup> NP28761 NP28673</b>	<b>NP28761 NP28673</b>

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]



---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

d. Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase:											
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	63 / 225 (28,0)	28,00 [22,54; 34,20]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Muskel-erkrankungen	78 / 225 (34,7)	34,67 [28,75; 41,10]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Enzym-untersuchungen	38 / 225 (16,9)	16,89 [12,56; 22,33]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

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

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
Myalgie	57 / 225 (25,3)	25,33 [20,10; 31,40]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	4 / 115 (3,5)	n.v.	3,48 [0,96; 8,67]
Arthralgie	25 / 225 (11,1)	11,11 [7,64; 15,89]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	12 / 115 (10,4)	n.v.	10,44 [5,51; 17,52]
Rücken- schmerzen	28 / 225 (12,4)	12,44 [8,75; 17,40]	n.v.	n.v.	n.v.	8 / 113 (7,1)	n.v.	7,08 [3,11; 13,47]	25 / 115 (21,7)	n.v.	21,74 [14,59; 30,40]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.v.: nicht verfügbar

a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]

\*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)

In den Studien zu Alectinib wurden unerwünschte Ereignisse der Kategorien Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes, Muskelerkrankungen und Enzymuntersuchungen als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert, da unerwünschte Ereignisse, die die Muskulatur betreffen, mit vermehrter Häufigkeit in Post-Marketing Studien anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren berichtet wurden. [110] Schwere Myalgie und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK) sind auf Grund ihrer erhöhten Inzidenzen in den zulassungsrelevanten Studien als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Fachinformation zu Alectinib aufgenommen. [52]

Die Inzidenz für Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes betrug unter Alectinib 28,0 % (95 % KI [22,54; 34,20]). Von diesen Ereignissen war ein UE vom Schweregrad 3 und zum vorliegenden Datenschnitt noch nicht abgeklungen. Alle übrigen Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2. Kein UE war schwerwiegend oder führte zum Therapieabbruch. [86]

UE der Kategorie Muskelerkrankungen wurden bei 34,7 % (95 % KI [28,75; 41,10]) der Patienten festgestellt. Bei 1,3 % (3 / 255) der Patienten wurde dieses als UE des Schweregrads 3 dokumentiert. In zwei Fällen war das Ereignis vollständig reversibel, bei einem Patienten war das Ereignis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts noch nicht abgeklungen. [86]

Laboruntersuchungen zeigten, dass bei 16,9 % (95 % KI [12,56; 22,33]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib erhöhte Enzymwerte auftraten. Bei der Hälfte der Patienten waren diese vom Schweregrad 1. Die übrigen Ereignisse verteilten sich gleichmäßig auf die Schweregrade 2 und 3. [86]

Erhöhte Werte der Kreatininphosphokinase wurden bei 11,6 % (95 % KI [8,01; 16,39]) der Patienten gemessen. Bei 3,6 % der Patienten handelte es sich um ein UE Grad 3. Keines dieser UE war ein SUE. Alle Ereignisse waren vollständig reversibel. [86]

Myalgie trat als UE bei 25,3 % (95 % KI [20,10; 31,40]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib auf. Diese UE waren fast ausschließlich als Grad 1 und 2 dokumentiert, nur ein UE war vom Schweregrad 3. Dieses klang im Verlauf der Studie vollständig ab. Weitere Myalgien  $\geq$  Grad 3 oder SUE traten unter Alectinib nicht auf. [86] In der Studie ASCEND-5 waren die Inzidenzen für Myalgie sowohl für die Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed (11,5 %) als auch für Ceritinib (3,5 %) niedriger. Gemäß Fachinformation ist Myalgie eine sehr häufige Nebenwirkung bei einer Therapie mit Taxanen und eine häufige Nebenwirkung bei Gemcitabin und Vinorelbin. [103-105, 107]

Arthralgie (Gelenkschmerzen) wurde unter Alectinib bei 11,1 % (95 % KI [7,64; 15,89]) der Patienten als UE dokumentiert. Alle Ereignisse waren vom Grad 1 oder Grad 2. Keines dieser Ereignisse erfüllte die Kriterien eines SUE. [86] Die Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt, dass die Inzidenzen jeweils vergleichbar sind (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 11,5 %, Ceritinib: 10,4 %). Arthralgie ist nach Angaben der Fachinformation eine sehr häufige Nebenwirkung von Paclitaxel und eine häufige Nebenwirkung von Vinorelbin. [103, 105] Rückenschmerzen traten bei 12,4 % (95 % KI [8,75; 17,40])

der Patienten in Behandlung mit Alectinib auf. Diese waren weder Grad 3 noch als SUE klassifiziert. [86] Bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed traten Rückenschmerzen mit einer Inzidenz von 7,1 % auf, bei Patienten, die mit Ceritinib behandelt wurden, betrug die Inzidenz 21,7 %. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Gemcitabin findet sich in der Fachinformation die Angabe, dass Rückenschmerzen unter der Therapie häufig beobachtet werden. [104]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase:								
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	16 / 51 31,37 [20,33; 45,03]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	10 / 28 35,71 [20,71; 54,17]	42 / 149 28,19 [21,58; 35,89]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	32 / 103 31,07 [22,95; 40,55]	19 / 87 21,84 [14,45; 31,61]	44 / 138 31,88 [24,69; 40,06]
Muskelerkrankungen	15 / 51 29,41 [18,71; 43]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	9 / 28 32,14 [17,93; 50,66]	56 / 149 37,58 [30,21; 45,58]	18 / 46 39,13 [26,39; 53,54]	38 / 103 36,89 [28,20; 46,53]	30 / 87 34,48 [25,34; 44,94]	48 / 138 34,78 [27,35; 43,04]
Enzym-untersuchungen	5 / 51 9,80 [4,26; 20,98]	4 / 23 17,39 [6,98; 37,14]	1 / 28 3,57 [0,63; 17,71]	27 / 149 18,12 [12,76; 25,08]	18 / 46 39,13 [26,39; 53,54]	9 / 103 8,74 [4,67; 15,78]	27 / 87 31,03 [22,29; 41,38]	11 / 138 7,97 [4,51; 13,71]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)	< 10 %	3 / 23 13,00 [4,54; 32,13]	< 10 %	17 / 149 11,41 [7,25; 17,51]	12 / 46 26,09 [15,60; 40,26]	< 10 %	20 / 87 22,99 [15,40; 32,86]	< 10 %
Myalgie	13 / 15 25,49 [15,55; 38,87]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	7 / 28 25,00 [12,68; 43,36]	40 / 149 26,85 [20,38; 34,48]	13 / 46 28,26 [17,32; 42,55]	27 / 103 26,21 [18,69; 35,45]	22 / 87 25,29 [17,33; 35,33]	35 / 138 25,36 [18,84; 33,22]

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
Arthralgie	7 / 51 13,73 [6,81; 25,72]	3 / 23 13,00 [4,54; 32,13]	4 / 28 14,29 [5,70; 31,49]	< 10 %	< 10 %	< 10 %	10 / 87 11,49 [6,36; 19,88]	15 / 138 10,87 [6,70; 17,16]
Rückenschmerzen	< 10 %	< 10 %	3 / 28 10,71 [3,71; 27,20]	19 / 149 12,75 [8,32; 19,06]	6 / 46 13,04 [6,12; 25,67]	13 / 103 12,62 [7,53; 20,40]	10 / 87 11,49 [6,36; 19,88]	18 / 138 13,04 [8,41; 19,68]

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.  
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673  
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.  
c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

---

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

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



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

e. Patienten mit Lebererkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Lebererkrankungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Hepatozelluläre oder cholestatische Schäden sowie abnormale Leberfunktionstests:											
Arzneimittel-bedingte Lebererkrankungen	76 / 225 (33,8)	33,78 [27,92; 40,18]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Erhöhung AST oder ALT in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus	0 / 225 (0,0)	0,0 [0,0; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Erhöhung der Asparat-Aminotransferase (AST)	36 / 225 (16,0)	16,00 [11,79; 21,35]	n.v.	n.v.	n.v.	5 / 113 (4,4)	n.v.	4,43 [1,45; 10,02]	42 / 115 (36,5)	n.v.	36,52 [27,74; 46,01]

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

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	31 / 225 (13,8)	13,78 [9,88; 18,89]	n.v.	n.v.	n.v.	10 / 113 (8,8)	n.v.	8,85 [4,33; 15,67]	49 / 115 (42,6)	n.v.	42,61 [33,44; 52,17]
Hyperbilirubinämie	27 / 225 (12,0)	12,00 [8,38; 16,90]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.v.: nicht verfügbar;

a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]

\*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)

Hepatotoxizität wird häufig bei Therapie mit ALK Tyrosinkinase Inhibitoren beobachtet und in der Fachinformation von Alectinib und Ceritinib unter Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) aufgeführt. [52-54] Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen sowie Hyperbilirubinämie und Anstieg von AST oder ALT in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus werden bei Alectinib als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert. [55, 56]

Die Inzidenz für arzneimittelbedingte Lebererkrankungen lag unter Alectinib insgesamt bei 33,8 % (95 % KI [27,92; 40,18]). 7,56 % der Patienten hatten ein Grad 3 Ereignis. Die Mehrzahl dieser Grad 3 UE (13 / 17) war behandelbar und zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts reversibel. In den Studien wurde ein Grad 4 UE (0,4 %) dokumentiert. Dieses wurde erfolgreich behandelt und klang ohne Folgekomplikationen ab. [86] Kein Ereignis hatte einen fatalen Verlauf. Eine Grad 3 Leberschädigung wurde als SUE eingestuft und führte zum Therapieabbruch. [86] Die Leberbiopsie zeigte das Vorliegen einer Hepatitis, die durch mononukleäre Entzündung gekennzeichnet und von einer Fibrose begleitet war. Zusätzlich lag eine Transaminaseerhöhung (Grad 3, nicht schwerwiegend) vor. Die Lebererkrankung äußerte sich nicht in klinischen Symptomen. Die Krankheitsgeschichte des Patienten umfasst Alkoholmissbrauch sowie eine Erhöhung relevanter Laborparameter (Alkalische Phosphatase und AST) zu Studienbeginn. Das SUE wurde erfolgreich behandelt und war reversibel. [102]

Ein Anstieg von AST oder ALT in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus wurde in den beiden zulassungsrelevanten Studien bei keinem Patienten festgestellt. [85]

Erhöhte Laborparameter für die Transaminasen ließen sich unter Alectinib mit einer Inzidenz von 16,0 % (95 % KI [11,79; 21,35], erhöhte AST) und 13,8 % (95 % KI [9,88; 18,89], erhöhte ALT) feststellen. Bei 4,9 % der Patienten wurde eine Grad 3 (erhöhte AST: 2,2 % und erhöhte ALT: 2,7 %) und bei 0,9 % eine Grad 4 (erhöhte AST: 0,4 % und erhöhte ALT: 0,4 %) Transaminaseerhöhung dokumentiert. Hierbei traten erhöhte AST- und ALT-Werte fast ausschließlich in Kombination auf. [86, 102] Schwerwiegende Transaminaseerhöhungen wurden bei zwei Patienten festgestellt. Es handelte sich je um ein Grad 3 und ein Grad 4 Ereignis. Die Laborwerte normalisierten sich in beiden Fällen im Studienverlauf und es kam zu keinen Folgekomplikationen. Eine Grad 4 Transaminaseerhöhung (eingestuft als SUE) führte zum Therapieabbruch. Darüber hinaus beendeten zwei weitere Patienten aufgrund erhöhter AST- und ALT-Werte die Studienbehandlung. Beide Ereignisse waren vom Schweregrad 3 und nicht schwerwiegend. [86]

Die UE Anstieg von ALT und AST traten auch bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed und Ceritinib auf. Die Inzidenz für eine Transaminaseerhöhung war unter Docetaxel bzw. Pemetrexed niedriger (Erhöhung AST: 4,4 %; Erhöhung ALT: 8,8 %) als bei den ALK-Inhibitoren Alectinib und Ceritinib. Allerdings lassen sich zwischen Alectinib und Ceritinib deutliche Unterschiede zugunsten von Alectinib erkennen. Während Therapie mit Ceritinib wurde eine AST-Erhöhung bei 36,5 % der Patienten (Alectinib: 16,0 %) und eine ALT-Erhöhung bei 42,6 % der Patienten (Alectinib: 13,8 %) dokumentiert.

Erhöhte Bilirubinwerte wurden als Laborparameter bei 12,0 % (95 % KI [8,38; 16,90]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib gemessen. Die höchstgradigen UE waren Grad 3 Ereignisse, welche mit einer Inzidenz von 1,3 % (3 / 255) vorkamen. Diese wurden ebenfalls als SUE klassifiziert. [86] Bei einem Patienten mit schwerwiegender Hyperbilirubinämie normalisierte sich der Laborparameter im Verlauf der Studie nicht und führte zum Therapieabbruch. Das Ereignis blieb in seinem Verlauf allerdings ohne klinische Symptome. Die beiden anderen SUE klangen vollständig und ohne Folgekomplikation ab. Insgesamt wurde die Studienmedikation bei vier Patienten aufgrund eines erhöhten Bilirubinwertes abgebrochen. [86] Von diesen normalisierten sich die Bilirubinwerte bis auf den oben beschriebenen Fall bei allen drei Patienten. Folgekomplikationen blieben aus.

Gemäß Fachinformation werden Leber- und Gallenerkrankungen mit einer hohen Inzidenz bei einer Chemotherapie beobachtet. Erhöhte Transaminasewerte sind bei einer Therapie mit Vinorelbin, Carboplatin und Gemcitabin als sehr häufige, bei Paclitaxel als häufige und bei Cisplatin als gelegentliche Nebenwirkung beschrieben. Ein Bilirubin-Anstieg wird sehr häufig bei Carboplatin, häufig bei Gemcitabin und gelegentlich bei Cisplatin sowie Paclitaxel berichtet. Bei Docetaxel tritt eine Hyperbilirubinämie vom Grad 3 oder Grad 4 häufig auf. [103-105, 107, 109, 111]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Lebererkrankungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Hepatozelluläre oder cholestatische Schäden sowie abnormale Leberfunktionstests:								
Arzneimittel-bedingte Lebererkrankungen	20 / 51 39,22 [27,03; 52,91]	8 / 23 34,78 [18,81; 55,11]	12 / 28 42,86 [26,51; 60,93]	49 / 149 32,89 [25,86; 40,78]	20 / 46 43,48 [30,21; 57,75]	29 / 103 28,16 [20,38; 37,51]	34 / 87 39,08 [29,5; 49,59]	42 / 138 30,43 [23,37; 38,56]
Erhöhung AST oder ALT in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	0 / 149 0,00 [0,00; 2,51]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	0 / 103 0,00 [0,00; 3,6]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	0 / 138 0,00 [0,00; 2,71]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	7 / 51 13,73 [6,81; 25,72]	4 / 23 17,39 [6,98; 37,14]	3 / 28 10,71 [3,71; 27,20]	28 / 149 18,79 [13,33; 25,82]	13 / 46 28,26 [17,32; 42,55]	15 / 103 14,56 [9,03; 22,65]	18 / 87 20,69 [13,51; 30,35]	18 / 138 13,04 [8,41; 19,68]
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	7 / 51 13,73 [6,81; 25,72]	4 / 23 17,39 [6,98; 37,14]	3 / 28 10,71 [3,71; 27,20]	22 / 149 14,77 [9,96; 21,34]	10 / 46 21,74 [12,26; 35,57]	12 / 103 11,65 [6,79; 19,27]	16 / 87 18,39 [11,65; 27,80]	15 / 138 10,87 [6,70; 17,16]
Hyperbilirubinämie	7 / 51 13,73 [6,81; 25,72]	< 10 %	5 / 28 17,86 [7,88; 35,59]	17 / 149 11,41 [7,25; 17,51]	< 10 %	13 / 103 12,62 [7,53; 20,4]	9 / 87 10,34 [5,54; 18,50]	18 / 138 13,04 [8,41; 19,68]

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

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

f. Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 / 225 (41,3)	41,33 [35,1; 47,86]	n.v.	n.v.	n.v.	39 / 113 (34,5)	12,0 [5,3; n.a.]	34,51 [25,82; 44,04]	39 / 115 (33,9)	n.a. [10,4; n.a.]	33,91 [25,35; 43,33]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Hautausschlag	30 / 225 (13,3)	13,33 [9,50; 18,40]	19 / 169 (11,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	11,24 [6,91; 17,00]	12 / 113 (10,6)	n.v.	10,62 [5,61; 17,82]	13 / 115 (11,3)	n.v.	11,30 [6,16; 18,56]
Photosensibilität	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar, im nutzendossier Original mit „nicht zutreffend“ [9] bzw. n.e.: „nicht erreicht“ [8] bezeichnet; n.v.: nicht verfügbar; a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der											

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

Patienten- population	Alectinib	Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>	Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	<b>Gepoolt<sup>a</sup></b> (NP28761 und NP28673)	<b>PROFILE 1014</b>	<b>ASCEND-5</b>			<b>ASCEND-5</b>		
<b>Studie</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b> <b>Rate [95 % KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b> <b>Median (Tage) [95 %-KI]</b> <b>Rate [95 % KI]*</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b> <b>Median (Tage) [95 %-KI]</b> <b>Rate [95 % KI]*</b>		<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b> <b>Median (Tage) [95 %-KI]</b> <b>Rate [95 % KI]*</b>			
Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9] c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8] *Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)								



Aufgrund der Eigenschaft, UV-Strahlung im Wellenlängenbereich von 200 nm – 400 nm zu absorbieren sowie der Anreicherung in der Haut, wird ein potenzielles Risiko für Phototoxizität unter Alectinib-Therapie vermutet. [52, 54] Daher wurden Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse definiert. [55, 56] In den Studien zu Alectinib lag die Inzidenz hierfür bei 41,3 % (95 % KI [35,10; 47,86]). Ein Ereignis (Hautausschlag), welches reversibel war, wurde dem Schweregrad 3 zugeordnet. Alle übrigen Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ließen sich als Grad 1 oder Grad 2 klassifizieren. In dieser Systemorganklasse wurden weder SUE noch UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert. [86] In Behandlung mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Docetaxel bzw. Pemetrexed und Ceritinib traten UE dieser SOC ebenfalls sehr häufig auf (Docetaxel bzw. Pemetrexed: 34,5 %, Ceritinib: 33,9 %).

Unter Therapie mit Alectinib war Hautausschlag von den UE, die die Haut betreffen, dasjenige mit der höchsten Inzidenz (13,3 % (95 % KI [9,50; 18,40])). Abgesehen von einem Grad 3 Ereignis waren alle weiteren Fälle nur leicht (Grad 1) bis moderat (Grad 2). [86] Unter platinbasierter Kombinationschemotherapie (11,2 %), Docetaxel bzw. Pemetrexed (10,6 %) und Ceritinib (11,3 %) wurden vergleichbare Inzidenzen für Hautausschlag festgestellt.

Photosensibilität trat unter Alectinib mit einer Inzidenz von 11,6 % (95 % KI [8,01; 16,39]) auf.

Nebenwirkungen, die die Haut betreffen, sind erwartete unerwünschte Ereignisse einer Chemotherapie. Hierbei stellt v.a. Alopezie eine typische Nebenwirkung von allen zweckmäßigen Vergleichstherapien dar. Gemäß Fachinformation treten generelle Hautreaktionen sehr häufig unter Therapie mit Gemcitabin auf und werden häufig unter Paclitaxel beobachtet. Zudem sind Juckreiz, Hautrötung und Schwitzen bei den Antimetaboliten als häufig bis sehr häufig vorkommende Nebenwirkungen dokumentiert. [103, 104]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-144: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N Rate [95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 / 51 35,29 [23,63; 49,01]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	12 / 28 42,86 [26,51; 60,93]	67 / 149 44,97 [37,21; 52,98]	16 / 46 34,78 [22,68; 49,23]	51 / 103 49,51 [40,05; 59,01]	29 / 87 33,33 [24,32; 43,76]	64 / 138 46,38 [38,27; 54,68]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Hautauschlag	8 / 51 15,69 [8,17; 28,01]	< 10 %	6 / 28 21,40 [10,21; 39,54]	20 / 149 13,42 [8,86; 19,82]	< 10 %	16 / 103 15,53 [9,79; 23,75]	< 10 %	22 / 138 15,94 [10,77; 22,96]
Photosensibilität	< 10 %	< 10 %	< 10 %	20 / 149 13,42 [8,86; 19,82]	6 / 46 13,04 [6,12; 25,67]	14 / 103 13,59 [8,27; 21,53]	10 / 87 11,49 [6,36; 19,88]	16 / 138 11,59 [7,26; 18,00]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.								
Quelle: [86]								

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

g. Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Hämatopo- etische Zytopenie	51 / 225 (22,7)	22,67 [17,68; 28,57]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Lipase- erhöhung	0 / 225 (0,0)	0,0 [0,0; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Amylase- erhöhung	0 / 225 (0,0)	0,0 [0,0; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Hyper- glykämie	10 / 225 (4,4)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Anämie	33 / 225 (14,7)	14,67 [10,64; 19,88]	n.z.	n.z.	n.z.	5 / 113 (4,4)	n.v.	4,43 [1,45; 10,02]	0 / 115 (0,0)	n.v.	0,00 [0,00; 3,16]
<p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.v.: nicht verfügbar, n.z. ; nicht zutreffend</p> <p>a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der</p>											

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

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
Studie	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9] c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platin- basierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8] *Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)											

Die meisten UE der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems waren unter Alectinib vom Schweregrad 1 und 2. UE vom Grad 3 traten bei 3,1 % und UE vom Grad 4 bei 0,9 % der Patienten auf. [86]

Die hämatopoetische Zytopenie wurde in den Studien zu Alectinib als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse definiert [55, 56] und trat mit einer Inzidenz von 22,7 % (95 % KI [17,68; 28,57]) auf. Bei 4 % der Patienten war sie vom Schweregrad 3 (7 / 225) oder 4 (2 / 225). [86]

Hyperglykämie trat bei 4,4 % (95 % KI [2,43; 7,99]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib auf. Von diesen waren alle bis auf zwei Ereignisse (jeweils Grad 3 UE, keine SUE, im Studienverlauf reversibel) vom Schweregrad 1 oder 2. [86]

Amylase- und Lipaseerhöhung wurden für Patienten in Behandlung mit Alectinib nicht berichtet.

In der Fachinformation von Ceritinib sind Hyperglykämie sowie Lipase- und Amylaseerhöhung unter Abschnitt 4.4 als besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt und in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) jeweils in die Häufigkeitskategorie „häufig“ (Inzidenz 1-10 %) eingeordnet. [53] Der Anteil an Hyperglykämien vom Grad 3 und Grad 4 unter Ceritinib liegt gemäß Fachinformation bei 5 %. [53]

Unter Alectinib war Anämie das einzige UE der Erkrankungen des blutbildenden Systems, welches mit einer Inzidenz von 14,7 % (95 % KI [10,64; 19,88]) sehr häufig dokumentiert wurde. Insgesamt wurden schwere Fälle von Anämie (Grad 3) bei 1,8 % der Patienten festgestellt. Nur ein Ereignis (Grad 4) erfüllte die Kriterien eines SUE. Dieses war im Studienverlauf reversibel. Alle anderen Fälle von Anämie waren von mildem (Grad 1) oder moderatem (Grad 2) Ausmaß. [86]

Eine Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt, dass Anämien während Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed seltener (4,4 %) auftraten als während Alectinib-Behandlung. Für Ceritinib wurde im Studienverlauf kein Fall einer Anämie berichtet. Hingegen wird Anämie gemäß Fachinformation als sehr häufige Nebenwirkung der Ceritinib-Therapie aufgeführt. [53] Während einer Behandlung mit Chemotherapeutika treten generell sehr häufig ausgeprägte Veränderung des Blutbildes auf. Besonders häufig zeigen sich laut Fachinformation Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien. Leukopenien sind sehr häufige Nebenwirkungen von Platinverbindungen, Antimetaboliten und Paclitaxel. Eine Knochenmarksdepression wird sehr häufig unter Therapie mit Vinorelin und Cisplatin beobachtet. [103, 105, 109, 111]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-146: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Hämatopoetische Zytopenie	10 / 51 19,61 [11,02; 32,46]	6 / 23 26,09 [12,55; 46,47]	4 / 28 14,29 [5,7; 31,49]	37 / 149 24,83 [18,59; 32,34]	15 / 46 32,61 [20,87; 47,03]	22 / 103 21,36 [14,55; 30,23]	24 / 87 27,59 [19,29; 37,77]	27 / 138 19,57 [13,81; 26,97]
Lipaseerhöhung	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	0 / 103 0,00 [0,00; 2,51]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	0 / 103 0,00 [0,00; 3,60]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	0 / 138 0,00 [0,00; 2,71]
Amylaseerhöhung	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	0 / 103 0,00 [0,00; 2,51]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	0 / 103 0,00 [0,00; 3,60]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	0 / 138 0,00 [0,00; 2,71]
Hyperglykämie	2 / 51 3,92 [1,08; 13,22]	2 / 23 8,70 [2,42; 26,80]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	7 / 149 4,70 [2,29; 9,38]	4 / 46 8,70 [3,43; 20,32]	3 / 103 2,91 [1,00; 8,22]	7 / 87 8,05 [3,95; 15,69]	3 / 138 2,17 [0,74; 6,20]
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>								
Anämie	< 10 %	3 / 23 13,04 [4,54; 32,13]	< 10 %	25 / 149 16,78 [11,63; 23,60]	12 / 46 26,09 [15,60; 40,26]	13 / 103 12,62 [7,53; 20,40]	17 / 87 19,54 [12,57; 29,08]	16 / 138 11,59 [7,26; 18,00]
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; < 10 %: nicht zutreffend, da Häufigkeit unter 10 % in dieser Population.								
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombi-								

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<p>nationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>								

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



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

h. Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Abnormale Nierenfunktion:											
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung	15 / 225 (6,7)	6,67 [4,08; 10,71]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Akutes Nierenversagen	2 / 225 (0,9)	0,89 [0,24; 3,18]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.v.: nicht verfügbar a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die											

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

Patienten- population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	<b>Gepoolt<sup>a</sup></b> (NP28761 und NP28673)		<b>PROFILE 1014</b>			<b>ASCEND-5</b>			<b>ASCEND-5</b>		
	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Rate [95 % KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Tage) [95 %-KI]</b>	<b>Rate [95 % KI]*</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Tage) [95 %-KI]</b>	<b>Rate [95 % KI]*</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Tage) [95 %-KI]</b>	<b>Rate [95 % KI]*</b>
<p>nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p> <p>*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>											

Es ist bekannt, dass es bei der Behandlung mit ALK-Inhibitoren zur Kreatininerhöhung kommen kann. [52, 53] Erhöhte Kreatininwerte können auf eine Nierenerkrankung hinweisen. Aus diesem Grund wurden UE aus der Kategorie abnorme Nierenfunktion als unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse für Alectinib definiert. [55, 56] Für dieses AESI traten in den beiden Studien zu Alectinib weder SUE, noch UE, die zum Therapieabbruch führen, auf. [86]

Erkrankungen der Nieren- und Harnwege wurden bei 14,2 % (95 % KI [10,26; 19,39]) der Patienten in Behandlung mit Alectinib dokumentiert. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2. [86]

Bei 6,7 % (95 % KI [4,08; 10,71]) der Patienten traten UE aus der Kategorie Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung auf. Außer einem Ereignis (Grad 3, reversibel und erfolgreich abgeklungen) waren alle UE vom Schweregrad 1 oder 2 [86]

Akutes Nierenversagen wurde bei 2 Patienten (0,9 %; 95 % KI [0,24; 3,18]) festgestellt. Hierbei handelte es sich um je ein Ereignis des Schweregrades 1 und 2. Beide UE wurden erfolgreich behandelt und waren reversibel. [86]

In Hinblick auf die zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt vorrangig Cisplatin ein ausgeprägtes nierentoxisches Potenzial. Nach Angaben in der Fachinformation treten Nierenschädigung, Einschränkung der Urinproduktion, erhöhte Serumkreatinin- und Serumharnstoffwerte sehr häufig auf. Eine Mikrohämaturie wird als gelegentlich auftretende Nebenwirkung beobachtet. Eine Therapie mit Gemcitabin verursacht sehr häufig Hämaturie sowie leichte Proteinurie. [104, 109]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-148: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Abnormale Nierenfunktion:								
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 / 51 9,80 [4,26; 20,98]	3 / 23 13,04 [4,54; 32,13]	2 / 28 7,14 [1,98; 22,65]	25 / 149 16,78 [11,63; 23,60]	11 / 46 23,91 [13,91; 37,94]	14 / 103 13,59 [8,27; 21,53]	16 / 87 18,39 [11,65; 27,81]	16 / 138 11,59 [7,26; 18,00]
Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung	4 / 51 7,84 [3,09; 18,50]	1 / 23 4,35 [0,77; 20,99]	3 / 28 10,71 [3,71; 27,2]	10 / 149 6,71 [3,69; 11,91]	5 / 46 10,87 [4,73; 23,04]	5 / 103 4,85 [2,09; 10,86]	7 / 87 8,05 [3,95; 15,69]	8 / 138 5,80 [2,97; 11,02]
Akutes Nierenversagen	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	2 / 149 1,34 [0,37; 4,76]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	2 / 103 1,94 [0,53; 6,81]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	2 / 138 1,45 [0,40; 5,13]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.

c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<p>mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>								

---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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

i. Patienten mit Augenerkrankungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Augenerkrankungen	42 / 225 (18,7)	18,67 [14,12; 24,27]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	12 / 115 (10,4)	n.v.	10,44 [5,51; 17,52]
Sehstörungen Grad ≥ 3	0 / 225 (0,0)	0,00 [0,00; 1,68]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<p>KI: Konfidenzintervall                      n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse                      n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend</p> <p>a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]</p> <p>b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]</p> <p>c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8]</p> <p>*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>											

Das Auftreten von Augenerkrankungen wurde unter Behandlung mit anderen ALK-Inhibitoren beobachtet. [53, 112] Als UE von speziellem Interesse wurden daher Augenerkrankungen sowie Sehstörungen vom Grad  $\geq 3$  in den Studienprotokollen der Zulassungsstudien für Alectinib definiert. [55, 56]

Insgesamt wurde bei 18,7 % (95 % KI [14,12; 24,27]) der Patienten unter Alectinib ein UE aus der Systemorganklasse Augenerkrankungen dokumentiert. Das hierbei höchstgradige UE war ein Ereignis vom Schweregrad 3. [86] Es handelte sich um eine Netzhautablösung, die als SUE eingestuft wurde. Dieses Ereignis wurde erfolgreich behandelt und ist ohne Folgekomplikationen vollständig abgeheilt. [86] Sehstörungen vom Grad  $\geq 3$  traten im Studienverlauf nicht auf.

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien waren die Inzidenzen für Augenerkrankungen mit den Ergebnissen für Alectinib vergleichbar: Unter Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed wurden UE dieser SOC bei 11,5 % und unter Ceritinib bei 10,4 % der Patienten festgestellt.



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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-150: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>Patienten mit AESI</b>								
Augenerkrankungen	10 / 51 19,61 [11,02; 32,46]	3 / 23 13,04 [4,54; 32,13]	7 / 28 25,00 [12,68; 43,36]	27 / 149 18,12 [12,76; 25,08]	11 / 46 23,91 [13,91; 37,94]	16 / 103 15,53 [9,79; 23,75]	19 / 87 21,84 [14,45; 31,61]	23 / 138 16,67 [11,37; 23,77]
Sehstörungen Grad ≥ 3	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	0 / 149 0,00 [0,00; 2,51]	0 / 46 0,00 [0,00; 7,71]	0 / 103 0,00 [0,00; 3,6]	0 / 87 0,00 [0,00; 4,23]	0 / 138 0,00 [0,00; 2,71]
<p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse.</p> <p>a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>								

---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

j. Patienten mit Kardialen Ereignissen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardialen Ereignissen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %-KI]	Rate [95 % KI]*
<b>Patienten mit AESI</b>											
Verlängerung des QT-Intervalls	2 / 225 (0,9)	0,89 [0,24; 3,18]	n.z.	n.z.	n.z.	0 / 113 (0)	n.v.	0,00 [0,00; 3,21]	13 / 115 (11,3)	n.v.	11,30 [6,16; 18,56]
Bradykardie	16 / 225 (7,1)	7,11 [4,42; 11,24]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.v.: nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86] b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9] c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8] *Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)											

Eine Verlängerung des QT-Intervalls stellt eine häufig beobachtete und potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (u.a. auch ALK-Inhibitoren Crizotinib und Ceritinib) dar. [53, 54] Aus diesem Grund wurde die Verlängerung des QT-Intervalls für Alectinib als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse definiert. [55, 56]

Während Therapie mit Alectinib trat eine Verlängerung des QT-Intervalls bei zwei Patienten (0,9 %; 95 % KI [0,24; 3,18]) auf. Keines der Ereignisse war ein SUE oder führte zum Therapieabbruch. [86] Bei einem UE handelte es sich um eine QT-Intervall-Verlängerung vom Schweregrad 1. Das zweite UE war vom Schweregrad 3. Da bei diesem Patienten bereits zu Studienbeginn und während der Behandlungsperiode verlängerte QT-Werte sowie kardiale Begleiterkrankungen vorlagen, wurde die Verlängerung des QT-Intervalls vom Prüfarzt als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation bewertet. [102] Beide UE waren im Verlauf der Studie nicht reversibel.

Eine Bradykardie trat bei 7,1 % der Patienten in Behandlung mit Alectinib auf. Alle Fälle von Bradykardie waren im Studienverlauf reversibel und kein Ereignis war vom Schweregrad  $\geq 3$  oder erfüllte die Kriterien eines SUE.

Die Gegenüberstellung mit Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien zeigt, dass das UE Verlängerung des QT-Intervalls unter Therapie mit Ceritinib deutlich häufiger (11,3 %) auftrat als unter Alectinib. Bei Patienten in Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed wurde keine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Die Bradykardie ist eine in den Fachinformationen von Alectinib und Ceritinib unter Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) genannte Nebenwirkung. [52, 53]

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

Darstellung der detaillierten Ergebnisse der einarmigen Studien

Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit kardialen Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, alle Studien und alle Teilpopulationen

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen			Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen			Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup>	NP28761	NP28673	Gepoolt <sup>b</sup>	NP28761	NP28673	NP28761	NP28673
<b>Patienten mit Ereignis n / N</b>								
<b>Rate</b>								
<b>[95 % KI]</b>								
<b>AESI</b>								
Verlängerung des QT-Intervalls	0 / 51 0,00 [0,00; 7,00]	0 / 23 0,00 [0,00; 14,31]	0 / 28 0,00 [0,00; 12,06]	2 / 149 1,34 [0,37; 4,76]	1 / 46 2,17 [0,38; 11,34]	1 / 103 0,97 [0,17; 5,30]	1 / 87 1,15 [0,20; 6,23]	1 / 138 0,72 [0,13; 3,99]
Bradykardie	6 / 51 11,76 [5,51; 23,38]	5 / 23 21,74 [9,66; 41,90]	1 / 28 3,57 [0,63; 17,71]	10 / 149 6,71 [3,69; 11,91]	5 / 46 10,87 [4,73; 23,04]	5 / 103 4,85 [2,09; 10,86]	10 / 87 11,49 [6,36; 19,88]	6 / 138 4,35 [2,01; 9,16]
<p>KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse.</p> <p>a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673</p> <p>b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung der Studien NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Die Gesamtpopulationen aus den Studien NP28761 und NP28673 besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>								

---

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

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

Da für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien mit Alectinib herangezogen werden, ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Die Ergebnisse der interventionellen Studien NP28673 und 28761 wurden sowohl einzeln als auch mittels einer gepoolten Analyse dargestellt.

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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.*

Wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, liegen für die Beurteilung des Zusatznutzens von Alectinib nur einarmige Studien vor, somit ist eine vergleichende Meta-Analyse zum Behandlungseffekt im herkömmlichen Sinn nicht möglich.

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Im vorliegenden Dossier wurden daher für die Analysen, die ausschließlich Studienarme deskriptiv gegenüberstellen bzw. ausschließlich auf den einarmigen Phase II Studien basieren, keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den adjustierten Vergleich mittels Propensity-Score-Analysen wurde ebenfalls auf Subgruppenanalysen verzichtet. Eine modellbasierte Auswertung der Subgruppen hätte eine Änderung des Propensity-Score-Modells zur Folge, das jedoch bereits auf größtmöglicher Vollständigkeit basiert und die bestverfügbare Evidenz darstellt. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Studienergebnisse deskriptiv für die Subgruppen dargestellt. Hierfür werden die in den Studien präspezifizierten Subgruppen sowie die nach SGB V relevanten Subgruppen berücksichtigt. Da aufgrund der Einarmigkeit der Studien jedoch keine Interpretation der Subgruppenergebnisse möglich ist, wird auf eine deskriptive Beschreibung im Text verzichtet und es werden lediglich Tabellen mit den Subgruppenergebnissen (jeweils für die gepoolten Populationen) dargestellt.

## 4.3.2.3.3.2.1 Mortalität

## 4.3.2.3.3.2.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-153: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	10 / 22 (45,5)	20,0 [10,1; n.a.]	31 / 66 (47)	22,7 [16,7; n.a.]	44 / 100 (44)	24,2 [17,5; n.a.]
Weiblich	9 / 29 (31,0)	n.a. [20,5; n.a.]	36 / 83 (43,4)	26,0 [21,2; n.a.]	52 / 125 (41,6)	26,0 [21,5; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	15 / 44 (34,1)	n.a. [20,5; n.a.]	57 / 132 (43,2)	26,0 [21,4; n.a.]	80 / 195 (41)	26,0 [21,7; n.a.]
≥ 65 Jahre	4 / 7 (57,1)	16,9 [3,5; n.a.]	10 / 17 (58,8)	12,6 [3,7; n.a.]	16 / 30 (53,3)	17,4 [10,1; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	14 / 36 (38,9)	n.a. [16,9; n.a.]	48 / 108 (44,4)	26,0 [17,4; n.a.]	69 / 166 (41,6)	26,0 [20,5; n.a.]
Asiatisch	3 / 11 (27,3)	n.a. [13,6; n.a.]	13 / 31 (41,9)	24,4 [21,5; n.a.]	17 / 43 (39,5)	n.a. [21,5; n.a.]
Andere	2 / 4 (50)	n.a. [4,7; n.a.]	6 / 10 (60)	22,8 [10,6; n.a.]	10 / 16 (62,5)	20,6 [10,6; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	13 / 32 (40,6)	n.a. [16,5; n.a.]	22 / 58 (37,9)	n.a. [17,4; n.a.]	44 / 110 (40,0)	n.a. [17,4; n.a.]
Westeuropa	4 / 11 (36,4)	n.a. [20,5; n.a.]	33 / 62 (53,2)	21,3 [12,6; n.a.]	38 / 78 (48,7)	24,2 [16,6; n.a.]
Asien	1 / 5 (20)	n.a. [3,4; n.a.]	12 / 24 (50,0)	24,3 [17,4; n.a.]	13 / 29 (44,8)	24,4 [18,2; n.a.]
Andere	1 / 3 (33,3)	n.a. [14,9; n.a.]	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	16 / 44 (36,4)	n.a. [20,0; n.a.]	57 / 136 (41,9)	26,0 [21,5; n.a.]	81 / 203 (39,9)	n.a. [24,2; n.a.]



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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
2	3 / 7 (42,9)	21,7 [16,4; n.a.]	10 / 13 (76,9)	5,9 [1,6; 17,5]	15 / 22 (68,2)	16,4 [3,3; 21,7]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver Raucher	0 / 1 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Ex-Raucher	9 / 20 (45,0)	21,7 [4,7; n.a.]	24 / 44 (54,5)	16 [8,0; n.a.]	36 / 72 (50,0)	18,2 [10,0; n.a.]
Nicht-Raucher	10 / 30 (33,3)	n.a. [20,0; n.a.]	43 / 103 (41,7)	26,0 [22,7; n.a.]	60 / 150 (40,0)	26,0 [24,2; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	9 / 26 (34,6)	n.a. [20,5; n.a.]	41 / 89 (46,1)	24,4 [20,3; n.a.]	51 / 121 (42,1)	n.a. [21,5; n.a.]
Nein	0 / 2 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 14 (57,1)	14,6 [8,0; n.a.]	9 / 17 (52,9)	26,0 [8,0; n.a.]
Fehlend	10 / 23 (43,5)	20,0 [14,4; n.a.]	18 / 46 (39,1)	22,7 [17,2; n.a.]	36 / 87 (41,4)	22,7 [17,2; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 10 (20)	n.a. [n.a.; n.a.]	15 / 38 (39,5)	26,0 [21,5; n.a.]	17 / 50 (34)	26,0 [24,3; n.a.]
Nein	17 / 41 (41,5)	21,7 [16,9; n.a.]	52 / 111 (46,8)	24,2 [17,5; n.a.]	79 / 175 (45,1)	24,2 [20; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	8 / 27 (29,6)	n.a. [20,0; n.a.]	44 / 96 (45,8)	24,3 [21,2; n.a.]	55 / 136 (40,4)	26,0 [21,7; n.a.]
Nein	11 / 24 (45,8)	20,5 [16,4; n.a.]	23 / 53 (43,4)	n.a. [17,4; n.a.]	41 / 89 (46,1)	n.a. [16,6; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	67 / 149 (45,0)	24,4 [21,2; n.a.]	77 / 174 (44,3)	24,4 [21,2; n.a.]
Nein	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]	n.z.	n.z.	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 17 (17,6)	n.a. [n.a.; n.a.]	30 / 77 (39,0)	26,0 [24,2; n.a.]	36 / 105 (34,3)	n.a. [24,3; n.a.]
Nein	5 / 10	21,7	14 / 19	12,1	19 / 31	15,4

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	<b>Gepoolt<sup>a</sup></b> (NP28761 und NP28673)		<b>Gepoolt<sup>b</sup></b> (NP28761 und NP28673)		<b>Gepoolt<sup>c</sup></b> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median in Monaten [95% KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
	(50)	[16,9; n.a.]	(73,7)	[8,0; 15,4]	(61,3)	[8,9; 21,7]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 15 (13,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	27 / 69 (39,1)	26,0 [24,2; n.a.]	32 / 95 (33,7)	n.a. [24,3; n.a.]
Nein	6 / 12 (50,0)	20,0 [16,9; n.a.]	17 / 27 (63)	14,9 [8,9; n.a.]	23 / 41 (56,1)	17,4 [12,6; n.a.]
<p>KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;  a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  Quelle: [86]</p>						

**4.3.2.3.3.2.2 Morbidität****4.3.2.3.3.2.2.1 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-154: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates- IRC basiert, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine The- rapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	11 / 20	55,0 [31,5; 76,9]	29 / 59	49,2 [35,9; 62,5]	46 / 88	52,27 [41,6; 63,0]
Weiblich	13 / 21	61,9 [38,4; 81,9]	34 / 69	49,3 [37,0; 61,6]	51 / 101	50,5 [40,4; 60,6]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	22 / 36	61,1 [43,5; 76,9]	56 / 113	49,6 [40,0; 59,1]	84 / 163	51,5 [43,6; 59,4]
≥ 65 Jahre	2 / 5	40,0 [5,3; 85,3]	7 / 15	46,7 [21,3; 73,4]	13 / 26	50,0 [29,9; 70,1]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	15 / 27	55,6 [35,3; 74,5]	45 / 92	48,9 [38,34; 59,56]	70 / 137	51,1 [42,4; 59,7]
Asiatisch	7 / 10	70,0 [34,8; 93,3]	16 / 27	59,3 [38,8; 77,6]	23 / 38	60,5 [43,4; 76,0]
Andere	2 / 4	50,0 [6,8; 93,2]	2 / 9	22,2 [2,8; 60,0]	4 / 14	28,6 [8,4; 58,1]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 23	43,5 [23,2; 65,5]	28 / 50	56,0 [41,3; 70,0]	46 / 89	51,7 [40,8; 62,4]
West- europa	8 / 10	80,0 [44,4; 97,5]	21 / 53	39,6 [26,5; 5]	31 / 67	46,3 [34,0; 58,9]
Asien	3 / 5	60,0 [14,7; 94,7]	10 / 20	50,0 [27,2; 72,8]	13 / 25	52,0 [31,3; 72,2]
Andere	3 / 3	100 [29,2; 100]	4 / 5	80,0 [28,4; 99,5]	7 / 8	87,5 [47,4; 99,7]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	21 / 36	58,3 [40,8; 74,5]	59 / 116	50,9 [41,4; 60,3]	90 / 172	52,3 [44,6; 60,0]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 % KI]
2	3 / 5	60 [14,7; 94,7]	4 / 12	33,3 [9,9; 65,1]	7 / 17	41,2 [18,4; 67,1]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver Raucher	1 / 1	100 [2,5; 100]	2 / 2	100 [15,8; 100]	3 / 3	100 [29,2; 100]
Ex-Raucher	3 / 15	20,0 [4,3; 48,1]	17 / 37	46,0 [29,5; 63,1]	23 / 59	39,0 [26,6; 52,6]
Nicht-Raucher	20 / 25	80,0 [59,3; 93,2]	44 / 89	49,4 [38,7; 60,3]	71 / 127	55,9 [46,8; 64,7]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	19 / 24	79,2 [57,9; 92,9]	37 / 78	47,4 [36,0; 59,1]	58 / 107	54,2 [44,3; 63,9]
Nein	0 / 2	0,0 [0,0; 84,2]	4 / 12	33,3 [9,9; 65,1]	4 / 15	26,7 [7,8; 55,1]
Fehlt	5 / 15	33,3 [11,8; 61,6]	22 / 38	57,9 [40,8; 73,7]	35 / 67	52,2 [39,7; 64,6]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 8	50,0 [15,7; 84,3]	18 / 34	52,9 [35,1; 70,2]	22 / 43	51,2 [35,5; 66,7]
Nein	20 / 33	60,6 [42,1; 77,1]	45 / 94	47,9 [37,5; 58,4]	75 / 146	51,4 [43,0; 59,7]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	10 / 20	50,0 [27,2; 72,8]	39 / 82	47,6 [36,4; 58,9]	55 / 113	48,7 [39,2; 58,3]
Nein	14 / 21	66,7 [43,0; 85,4]	24 / 46	52,2 [37,0; 67,1]	42 / 76	55,3 [43,4; 66,7]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z	n.z	63 / 128	49,2 [40,3; 58,2]	73 / 148	49,32 [41,0; 57,7]
Nein	24 / 41	58,5 [42,1; 73,7]	n.z	n.z	24 / 41	58,5 [42,1; 73,7]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	9 / 15	60 [32,3; 83,7]	31 / 65	47,7 [35,2; 60,5]	45 / 90	50,0 [39,3; 60,7]
Nein	1 / 5	20	8 / 17	47,1	10 / 23	43,5

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 % KI]		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 % KI]		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 % KI]	
	[0,5; 71,6]		[23,0; 72,2]		[23,2; 65,5]	
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	8 / 13	61,5 [31,6; 86,1]	28 / 60	46,7 [33,7; 60]	41 / 83	49,4 [38,2; 60,6]
Nein	2 / 7	28,6 [3,7; 71,0]	11 / 22	50,0 [28,2; 71,8]	14 / 30	46,7 [28,3; 65,7]
<p>KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;  a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  Quelle: [86]</p>						

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

Tabelle 4-155: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	6 / 11 (54,5)	11,2 [5,6; n.a.]	20 / 29 (69,0)	12,9 [9,2; 17,3]	29 / 46 (63,0)	11,2 [7,5; 17,3]
Weiblich	7 / 13 (53,8)	15,1 [8; n.a.]	19 / 34 (55,9)	18,7 [10,9; 24,9]	27 / 51 (52,9)	17,1 [13,2; 24,9]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 22 (54,5)	15,1 [6,2; n.a.]	36 / 56 (64,3)	14,9 [10,9; 20,4]	52 / 84 (61,9)	14,9 [10,9; 18,7]
≥ 65 Jahre	1 / 2 (50,0)	n.a. [11,2; n.a.]	3 / 7 (42,9)	7,3 [4,3; n.a.]	4 / 13 (30,8)	n.a. [7,3; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	10 / 15 (66,7)	11,2 [5,6; n.a.]	27 / 45 (60,0)	14,9 [9,2; 21,9]	41 / 70 (58,6)	14,9 [9,3; 20,4]
Asiatisch	3 / 7 (42,9)	11,2 [6,2; n.a.]	10 / 16 (62,5)	15,3 [11; 24,9]	13 / 23 (56,5)	15,3 [11; 24,9]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 2 (100)	7,6 [4; 11,1]	2 / 4 (50,0)	n.a. [4; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 10 (80,0)	8 [3,7; 11,2]	16 / 28 (57,1)	14,9 [9,3; n.a.]	27 / 46 (58,7)	14,7 [9,3; 17,3]
West-europa	3 / 8 (37,5)	n.a. [15,1; n.a.]	14 / 21 (66,7)	10,9 [7,3; 21,9]	17,1 [9,2; n.a.]	18 / 31 (58,1)
Asien	1 / 3 (33,3)	n.a. [3,7; n.a.]	8 / 10 (80,0)	12,1 [9,1; 24,9]	13,2 [9,1; 24,9]	9 / 13 (69,2)
Andere	1 / 3 (33,3)	n.a. [5,6; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [14,1; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [14,1; n.a.]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	11 / 21 (52,4)	15,1 [8; n.a.]	37 / 59 (62,7)	14,9 [10,2; 20,4]	52 / 90 (57,8)	15,1 [11; 20,4]
2	2 / 3 (66,7)	9,3 [3,7; n.a.]	2 / 4 (50,0)	n.a. [4,1; n.a.]	4 / 7 (57,1)	13,2 [4,1; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
Aktiver Raucher	0 / 1 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Ex-Raucher	1 / 3 (33,3)	n.a. [3,7; n.a.]	9 / 17 (52,9)	15,3 [7,3; n.a.]	10 / 23 (43,5)	17,3 [7,3; n.a.]
Nicht-Raucher	12 / 20 (60,0)	11,2 [6,2; n.a.]	30 / 44 (68,2)	14,1 [9,6; 20,4]	46 / 71 (64,8)	14,1 [9,6; 17,1]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	8 / 19 (42,1)	n.a. [11,2; n.a.]	26 / 37 (70,3)	14,1 [9,2; 20,4]	35 / 58 (60,3)	15,1 [11,2; 21,9]
Nein	n.z	n.z	1 / 4 (25,0)	n.a. [10,9; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [10,9; n.a.]
Fehlend	5 / 5 (100)	6,2 [2,8; 9,3]	12 / 22 (54,5)	14,9 [6,9; n.a.]	20 / 35 (57,1)	14,9 [6,9; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 4 (25,0)	n.a. [8; n.a.]	11 / 18 (61,1)	14,5 [10,9; n.a.]	12 / 22 (54,5)	14,9 [10,9; n.a.]
Nein	12 / 20 (60,0)	11,2 [5,6; n.a.]	28 / 45 (62,2)	15,2 [9,3; 20,4]	44 / 75 (58,7)	15,1 [9,6; 20,4]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 10 (40,0)	n.a. [8; n.a.]	24 / 39 (61,5)	14,5 [9,6; 21,9]	30 / 55 (54,5)	14,9 [9,6; n.a.]
Nein	9 / 14 (64,3)	11,2 [5,6; n.a.]	15 / 24 (62,5)	15,2 [9,2; 24,9]	26 / 42 (61,9)	15,1 [10,2; 24,9]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z	n.z	39 / 63 (61,9)	14,9 [10,9; 20,4]	43 / 73 (58,9)	14,9 [11; 21,9]
Nein	13 / 24 (54,2)	11,2 [8; n.a.]	n.z	n.z	13 / 24 (54,2)	11,2 [8; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 9 (44,4)	9,3 [8; n.a.]	16 / 31 (51,6)	20,4 [12,9; n.a.]	22 / 45 (48,9)	20,4 [10,9; n.a.]
Nein	0 / 1 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 8 (100)	8,2 [3,7; 11,1]	8 / 10 (80,0)	9,5 [3,8; 14,1]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 % KI]
Ja	3 / 8 (37,5)	n.a. [3,7; n.a.]	14 / 28 (50,0)	20,4 [12,9; n.a.]	19 / 41 (46,3)	20,4 [12,9; n.a.]
Nein	1 / 2 (50,0)	n.a. [9,3; n.a.]	10 / 11 (90,9)	9,3 [3,8; 13,2]	11 / 14 (78,6)	9,5 [7,1; 14,1]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;

a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]



Tabelle 4-156: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	13 / 20	65,0 [40,8; 84,6]	48 / 59	81,4 [69,1; 90,3]	68 / 88	77,3 [67,1; 85,5]
Weiblich	19 / 21	90,5 [69,6; 98,8]	57 / 69	82,6 [71,6; 90,7]	81 / 101	80,2 [71,1; 87,5]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	29 / 36	80,6 [64,0; 91,8]	95 / 113	84,1 [76,0; 90,3]	131 / 163	80,4 [73,4; 86,2]
≥ 65 Jahre	3 / 5	60 [14,7; 94,7]	10 / 15	66,7 [38,4; 88,2]	18 / 26	69,2 [48,2; 85,7]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	20 / 27	74,1 [53,7; 88,9]	74 / 92	80,4 [70,9; 88,0]	105 / 137	76,6 [68,7; 83,4]
Asiatisch	9 / 10	90,0 [55,5; 99,8]	25 / 27	92,6 [75,7; 99,1]	34 / 38	89,5 [75,2; 97,1]
Andere	3 / 4	75 [19,4; 99,4]	6 / 9	66,7 [29,9; 92,5]	10 / 14	71,4 [41,9; 91,6]
<b>Geographische Region</b>						
USA	16 / 23	69,57 [47,1; 86,8]	44 / 50	88,0 [75,7; 95,5]	70 / 89	78,65 [68,7; 86,6]
West-europa	9 / 10	90,0 [55,5; 99,8]	38 / 53	71,7 [57,7; 83,2]	49 / 67	73,13 [60,9; 83,2]
Asien	4 / 5	80,0 [28,4; 99,5]	18 / 20	90,0 [68,3; 98,8]	22 / 25	88,0 [68,8; 97,5]
Andere	3 / 3	100 [29,2; 100]	5 / 5	100 [47,8; 100]	8 / 8	100 [63,1; 100]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	28 / 36	77,8 [60,9; 89,9]	98 / 116	84,5 [76,6; 90,5]	138 / 172	80,2 [73,5; 85,9]
2	4 / 5	80,0 [28,4; 99,5]	7 / 12	58,33 [27,7; 84,8]	11 / 17	64,71 [38,3; 85,8]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver	1 / 1	100	2 / 2	100	3 / 3	100

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
Raucher		[2,5; 100]		[15,81; 100]		[29,2; 100]
Ex-Raucher	6 / 15	40,0 [16,3; 67,7]	25 / 37	67,6 [50,2; 82,0]	36 / 59	61,0 [47,4; 73,5]
Nicht-Raucher	25 / 25	100 [86,3; 100]	78 / 89	87,6 [79,0; 93,7]	110 / 127	86,6 [79,4; 92,0]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	21 / 24	87,5 [67,6; 97,3]	64 / 78	82,1 [71,7; 89,8]	88 / 107	82,2 [73,7; 89,0]
Nein	1 / 2	50,0 [1,3; 98,7]	7 / 12	58,3 [27,7; 84,8]	8 / 15	53,3 [26,6; 78,7]
Fehlend	10 / 15	66,7 [38,4; 88,2]	34 / 38	89,5 [75,2; 97,1]	53 / 67	79,1 [67,4; 88,1]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 8	75,0 [34,9; 96,8]	28 / 34	82,4 [65,5; 93,2]	34 / 43	79,1 [64,0; 90,0]
Nein	26 / 33	78,8 [61,1; 91,0]	77 / 94	81,9 [72,6; 89,1]	115 / 146	78,8 [71,2; 85,1]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	16 / 20	80,0 [56,3; 94,3]	67 / 82	81,7 [71,6; 89,4]	90 / 113	79,7 [71,0; 86,6]
Nein	16 / 21	76,2 [52,8; 91,8]	38 / 46	82,6 [68,6; 92,2]	59 / 76	77,6 [66,6; 86,4]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z	n.z	105 / 128	82,03 [74,27; 88,26]	117 / 148	79,1 [71,6; 85,3]
Nein	32 / 41	78,1 [62,4; 89,4]	n.z	n.z	32 / 41	78,1 [62,4; 89,4]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	12 / 15	80,0 [51,9; 95,7]	54 / 65	83,08 [71,7; 91,2]	72 / 90	80,0 [70,3; 87,7]
Nein	4 / 5	80,0 [28,4; 99,5]	13 / 17	76,47 [50,1; 93,2]	18 / 23	78,3 [56,3; 92,5]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	11 / 13	84,6 [54,6; 98,1]	50 / 60	83,3 [71,5; 91,7]	67 / 83	80,7 [70,6; 88,6]

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
Nein	5 / 7	71,4 [29,0; 96,3]	17 / 22	77,27 [54,6; 92,2]	23 / 30	76,7 [57,7; 90,1]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
n.a.: nicht auswertbar; n.z.: nicht zutreffend  
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

**4.3.2.3.3.2.2 ZNS-Ansprechen – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-157: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt objektive ZNS-Ansprechrates, nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) – IRC basiert

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 4	50,0 [6,8; 93,2]	8 / 15	53,3 [26,6; 78,7]	10 / 19	52,6 [28,9; 75,6]
Weiblich	5 / 6	83,3 [35,9; 99,6]	15 / 23	65,2 [42,7; 83,6]	22 / 31	71,0 [52,0; 85,8]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 9	66,7 [29,9; 92,5]	23 / 37	62,2 [44,8; 77,5]	31 / 48	64,6 [49,5; 77,8]
≥ 65 Jahre	1 / 1	100 [2,5; 100]	0 / 1	0,0 [0,0; 97,5]	1 / 2	50,0 [1,3; 98,7]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	3 / 5	60,0 [14,7; 94,7]	17 / 27	63,0 [42,4; 80,6]	22 / 34	64,7 [46,5; 80,3]
Asiatisch	3 / 4	75,0 [19,4; 99,4]	4 / 9	44,4 [13,7; 78,8]	7 / 13	53,9 [25,1; 80,8]
Andere	1 / 1	100 [2,5; 100]	2 / 2	100 [15,8; 100]	3 / 3	100 [29,2; 100]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 6	66,7 [22,3; 95,7]	8 / 12	66,7 [34,9; 90,1]	14 / 20	70,0 [45,7; 88,1]
Westeuropa	3 / 4	75,0 [19,4; 99,4]	9 / 17	52,9 [27,8; 77,0]	12 / 21	57,1 [34,0; 78,2]
Asien	n.z.	n.z.	4 / 7	57,1 [18,4; 90,1]	4 / 7	57,1 [18,4; 90,1]
Andere	n.z.	n.z.	2 / 2	100 [15,8; 100]	2 / 2	100 [15,8; 100]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 8	75,0 [34,9; 96,8]	22 / 34	64,71 [46,5; 80,6]	30 / 44	68,2 [52,4; 81,4]
2	1 / 2	50,0	1 / 4	25,0	2 / 6	33,3

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
		[1,3; 98,7]		[0,6; 80,6]		[4,3; 77,7]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver Raucher	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Ex-Raucher	4 / 6	66,7 [22,3; 95,7]	3 / 9	33,33 [7,5; 70,1]	7 / 15	46,7 [21,3; 73,4]
Nicht-Raucher	3 / 4	75,0 [19,4; 99,4]	20 / 29	68,97 [49,2; 84,7]	25 / 35	71,4 [53,7; 85,4]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	3 / 5	60,0 [14,7; 94,7]	15 / 24	62,5 [40,6; 81,2]	18 / 29	62,1 [42,3; 79,3]
Nein	n.z.	n.z.	2 / 5	40,00 [5,3; 85,3]	2 / 5	40,0 [5,3; 85,3]
Fehlt	4 / 5	80,0 [28,4; 99,5]	6 / 9	66,7 [29,9; 92,5]	12 / 16	75,0 [47,6; 92,7]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	7 / 10	70,0 [34,8; 93,3]	23 / 38	60,5 [43,4; 76,0]	32 / 50	64,0 [49,2; 77,1]
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	7 / 10	70,0 [34,8; 93,3]	23 / 38	60,5 [43,4; 76,0]	32 / 50	64,0 [49,2; 77,1]
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	23 / 38	60,5 [43,4; 76,0]	25 / 40	62,5 [45,8; 77,3]
Nein	7 / 10	70,0 [34,8; 93,3]	n.z.	n.z.	7 / 10	70,0 [34,8; 93,3]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	5 / 7	71,4 [29,0; 96,3]	18 / 31	58,1 [39,1; 75,5]	24 / 39	61,5 [44,6; 76,6]
Nein	2 / 3	66,7 [9,43; 99,2]	5 / 7	71,4 [29,0; 96,3]	8 / 11	72,7 [39,0; 94,0]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	5 / 7	71,4 [29,0; 96,3]	15 / 26	57,7 [36,9; 76,7]	21 / 34	61,8 [43,6; 77,8]
Nein	2 / 3	66,7 [9,4; 99,2]	8 / 12	66,7 [34,9; 90,1]	11 / 16	68,8 [41,3; 89,0]
<p>KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  n.a.: nicht auswertbar; n.z.: nicht zutreffend  a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  Quelle: [86]</p>						

Tabelle 4-158: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Dauer des ZNS-Ansprechen (CDOR), nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 2 (50,0)	n.a. [3,2; n.a.]	4 / 8 (50)	14,1 [7,1; n.a.]	5 / 10 (50)	14,1 [7,1; n.a.]
Weiblich	3 / 5 (60,0)	3,7 [1,4; n.a.]	10 / 15 (66,7)	11,1 [8,8; n.a.]	13 / 22 (59,1)	11,1 [7,6; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	4 / 6 (66,7)	3,5 [2,2; n.a.]	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	18 / 31 (58,1)	11,1 [7,6; n.a.]
≥ 65 Jahre	0 / 1 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	0 / 1 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [2,2; n.a.]	10 / 17 (58,8)	13,8 [7,6; n.a.]	11 / 22 (50)	14,1 [8,8; n.a.]
Asiatisch	3 / 3 (100)	3,2 [1,4; 3,7]	3 / 4 (75)	9,1 [5,6; 11,1]	6 / 7 (85,7)	4,6 [3,2; 9,1]
Andere	0 / 1 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 2 (50)	n.a. [11,1; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [11,1; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	2 / 4 (50)	n.a. [1,4; n.a.]	4 / 8 (50)	n.a. [10,8; n.a.]	6 / 14 (42,9)	n.a. [10,8; n.a.]
Westeuropa	2 / 3 (66,7)	3,2 [2,2; n.a.]	6 / 9 (66,7)	8,8 [7,1; n.a.]	8 / 12 (66,7)	8,2 [5,8; n.a.]
Asien	n.z.	n.z.	3 / 4 (75)	9,1 [5,6; 11,1]	3 / 4 (75)	9,1 [5,6; 11,1]
Andere	n.z.	n.z.	1 / 2 (50)	n.a. [14,1; n.a.]	1 / 2 (50)	n.a. [14,1; n.a.]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	3 / 6 (50)	n.a. [3,2; n.a.]	14 / 22 (63,6)	11,1 [8,8; n.a.]	17 / 30 (56,7)	11,1 [8,8; n.a.]
2	1 / 1 (100)	2,2 [n.a.; n.a.]	0 / 1 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 2 (50)	n.a. [2,2; n.a.]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver Raucher	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Ex-Raucher	2 / 4 (50)	n.a. [1,4; n.a.]	0 / 3 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [2,2; n.a.]
Nicht-Raucher	2 / 3 (66,7)	3,7 [3,2; n.a.]	14 / 20 (70)	11,1 [7,6; 14,1]	16 / 25 (64)	11,1 [7,6; 14,1]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	2 / 3 (66,7)	3,2 [2,2; n.a.]	9 / 15 (60)	12,5 [7,6; n.a.]	11 / 18 (61,1)	11,1 [7,1; n.a.]
Nein	n.z.	n.z.	1 / 2 (50)	n.a. [5,8; n.a.]	1 / 2 (50)	n.a. [5,8; n.a.]
Fehlend	2 / 4 (50)	n.a. [1,4; n.a.]	4 / 6 (66,7)	11,1 [10,8; n.a.]	6 / 12 (50)	11,1 [5,8; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 7 (57,1)	3,7 [2,2; n.a.]	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	18 / 32 (56,3)	11,1 [7,6; n.a.]
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 7 (57,1)	3,7 [2,2; n.a.]	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	18 / 32 (56,3)	11,1 [7,6; n.a.]
Nein					n.z.	n.z.
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	14 / 25 (56)	11,1 [9,1; n.a.]
Nein	4 / 7 (57,1)	3,7 [2,2; n.a.]	n.z.	n.z.	4 / 7 (57,1)	3,7 [2,2; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 5 (40)	n.a. [2,2; n.a.]	9 / 18 (50,0)	13,8 [8,8; n.a.]	11 / 24 (45,8)	13,8 [8,8; n.a.]
Nein	2 / 2 (100)	2,6 [1,4; 3,7]	5 / 5 (100)	11,1 [2,5; 14,1]	7 / 8 (87,5)	9,1 [2,5; 14,1]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						



Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
Ja	2 / 5 (40)	n.a. [2,2; n.a.]	8 / 15 (53,3)	12,5 [7,6; n.a.]	10 / 21 (47,6)	13,8 [7,6; n.a.]
Nein	2 / 2 (100)	2,6 [1,4; 3,7]	6 / 8 (75)	11,1 [7,1; n.a.]	8 / 11 (72,7)	11,1 [3,7; n.a.]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.a.: nicht auswertbar; n.z.: nicht zutreffend

a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

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

Tabelle 4-159: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt ZNS-Progressionsrate (CPR), nach RECIST, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	8 / 22	36,4 [17,2; 59,3]	20 / 66	30,3 [19,59; 42,9]	32 / 100	32,0 [23,0; 42,1]
Weiblich	5 / 29	17,2 [5,9; 35,8]	21 / 83	25,3 [16,39; 36,04]	30 / 125	24,0 [16,8; 32,5]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	11 / 44	25,0 [13,2; 40,3]	39 / 132	29,6 [22,0; 38,1]	58 / 195	29,7 [23,4; 36,7]
≥ 65 Jahre	2 / 7	28,6 [3,67; 70,96]	2 / 17	11,8 [1,5; 36,4]	4 / 30	13,3 [3,8; 30,7]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 36	16,7 [6,4; 32,8]	28 / 108	25,9 [18,0; 35,3]	42 / 166	25,3 [18,9; 32,6]
Asiatisch	6 / 11	54,6 [23,4; 83,3]	9 / 31	29,0 [14,2; 48,0]	15 / 43	34,9 [21,0; 50,9]
Andere	1 / 4	25,0 [0,6; 80,6]	4 / 10	40,0 [12,2; 73,8]	5 / 16	31,3 [11,0; 58,7]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 32	25,0 [11,5; 43,4]	17 / 58	29,3 [18,1; 42,7]	30 / 110	27,3 [19,2; 36,6]
West-europa	4 / 11	36,4 [10,9; 69,2]	16 / 62	25,8 [15,5; 38,5]	23 / 78	29,5 [19,7; 40, 9]
Asien	1 / 5	20,0 [0,5; 71,6]	7 / 24	29,2 [12,6; 51,1]	8 / 29	27,6 [12,7; 47,2]
Andere	0 / 3	0,0 [0; 70,8]	1 / 5	20,0 [0,5; 71,6]	1 / 8	12,5 [0,3; 52,7]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	12 / 44	27,3 [15,0; 42,8]	37 / 136	27,2 [19,9; 35,5]	57 / 203	28,1 [22,0; 34,8]
2	1 / 7	14,3 [0,4; 57,9]	4 / 13	30,8 [9,1; 61,4]	5 / 22	22,7 [7,8; 45,4]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver	1 / 1	100	0 / 2	0,0	1 / 3	33,3

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
Raucher		[2,5; 100]		[0; 84,2]		[0,8; 90,6]
Ex-Raucher	6 / 20	30,0 [11,9; 54,3]	12 / 44	27,3 [15,0; 42,8]	20 / 72	27,8 [17,9; 39,6]
Nicht-Raucher	6 / 30	20,0 [7,7; 38,6]	29 / 103	28,2 [19,7; 37,9]	41 / 150	27,3 [20,4; 35,2]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	8 / 26	30,8 [14,3; 51,8]	24 / 89	27,0 [18,1; 37,4]	35 / 121	28,9 [21,1; 37,9]
Nein	0 / 2	0,0 [0; 84,2]	4 / 14	28,6 [8,4; 58,1]	4 / 17	23,5 [6,8; 49,9]
Fehlend	5 / 23	21,7 [7,5; 43,7]	13 / 46	28,3 [16,0; 43,5]	23 / 87	26,4 [17,6; 37,0]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 10	60,0 [26,2; 87,8]	17 / 38	44,7 [28,6; 61,7]	23 / 50	46,0 [31,81; 60,68]
Nein	7 / 41	17,1 [7,2; 32,1]	24 / 111	21,6 [14,4; 30,4]	39 / 175	22,3 [16,4; 29,2]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	11 / 27	40,7 [22,4; 61,2]	36 / 96	37,5 [27,8; 48,0]	55 / 136	40,4 [32,1; 49,1]
Nein	2 / 24	8,3 [1,0; 27]	5 / 53	9,4 [3,1; 20,7]	7 / 89	7,9 [3,2; 15,5]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	41 / 149	27,5 [20,5; 35,4]	49 / 174	28,2 [21,6; 35,5]
Nein	13 / 51	25,5 [14,3; 39,63]	n.z.	n.z.	13 / 51	25,5 [14,3; 39,6]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	8 / 17	47,1 [23,0; 72,2]	30 / 77	39,0 [28,1; 50,8]	46 / 105	43,81 [34,14; 53,83]
Nein	3 / 10	30,0 [6,7; 65,3]	6 / 19	31,6 [12,6; 56,6]	9 / 31	29,0 [14,2; 48,0]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	7 / 15	46,7 [21,3; 73,4]	29 / 69	42,0 [30,2; 54,5]	44 / 95	46,32 [36,02; 56,85]

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
Nein	4 / 12	33,3 [9,9; 65,1]	7 / 27	25,9 [11,1; 46,3]	11 / 41	26,8 [14,2; 42,9]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
n.a.: nicht auswertbar; n.z.: nicht zutreffend  
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.  
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

**4.3.2.3.3.2.2.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-160: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC basiert), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	15 / 22 (68,2)	6,8 [2,0; n.a.]	54 / 66 (81,8)	8,0 [4,9; 10,2]	76 / 100 (76,0)	7,3 [5,5; 9,2]
Weiblich	18 / 29 (62,1)	10,6 [5,6; 18,8]	53 / 83 (63,9)	10,9 [7,2; 19,2]	80 / 125 (64,0)	10,7 [7,4; 16,6]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	28 / 44 (63,6)	8,4 [5,6; 18,8]	95 / 132 (72)	9,2 [7,2; 13]	137 / 195 (70,3)	8,4 [7; 12,4]
≥ 65 Jahre	5 / 7 (71,4)	8,2 [2,0; n.a.]	12 / 17 (70,6)	6,3 [1,8; 12,8]	19 / 30 (63,3)	8,2 [3,7; 13]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	24 / 36 (66,7)	8,2 [5,6; 16,6]	77 / 108 (71,3)	8,1 [5,6; 12,6]	114 / 166 (68,7)	8,0 [6,2; 11,3]
Asiatisch	7 / 11 (63,6)	8,4 [3,6; n.a.]	21 / 31 (67,7)	12,8 [8; 26,7]	29 / 43 (67,4)	10,9 [7,6; 16,8]
Andere	2 / 4 (50,0)	n.a. [1,4; n.a.]	9 / 10 (90,0)	4,8 [1,8; 12,4]	13 / 16 (81,3)	5,9 [2,3; 15,5]
<b>Geographische Region</b>						
USA	23 / 32 (71,9)	7,6 [3,7; 12,8]	41 / 58 (70,7)	8,8 [6,2; 16,3]	77 / 110 (70,0)	8,1 [6,2; 12,6]
West-europa	6 / 11 (54,5)	18,8 [5,6; n.a.]	46 / 62 (74,2)	6,1 [4,4; 11,3]	55 / 78 (70,5)	7,3 [5,3; 13,0]
Asien	3 / 5 (60,0)	5,5 [1,2; n.a.]	18 / 24 (75,0)	9,2 [5,6; 16,8]	21 / 29 (72,4)	9,2 [5,5; 16,8]
Andere	1 / 3 (33,3)	n.a. [7,4; n.a.]	2 / 5 (40,0)	n.a. [15,5; n.a.]	3 / 8 (37,5)	n.a. [15,5; n.a.]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	28 / 44 (63,6)	8,2 [5,6; 18,8]	96 / 136 (70,6)	9,2 [7,3; 12,8]	138 / 203 (68,0)	8,9 [7,4; 12,8]
2	5 / 7 (71,4)	9,1 [4,3; n.a.]	11 / 13 (84,6)	1,8 [1,3; 8,0]	18 / 22 (81,8)	6,1 [1,6; 10,6]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Raucherstatus</b>						
Aktiver Raucher	0 / 1 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Ex-Raucher	15 / 20 (75,0)	3,5 [1,4; 8,0]	75 / 103 (72,8)	10,2 [7,2; 15,5]	51 / 72 (70,8)	6,2 [4,3; 8,0]
Nicht-Raucher	18 / 30 (60,0)	13,0 [7,6; n.a.]	32 / 44 (72,7)	6,3 [5,1; 12,6]	105 / 150 (70,0)	10,6 [7,4; 14,6]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	15 / 26 (57,7)	13,0 [5,6; n.a.]	67 / 89 (75,3)	8,9 [5,6; 13,0]	86 / 121 (71,1)	9,2 [5,9; 13]
Nein	2 / 2 (100)	2,7 [1,8; 3,7]	9 / 14 (64,3)	7,3 [1,8; n.a.]	12 / 17 (70,6)	4,4 [1,8; n.a.]
Fehlend	16 / 23 (69,6)	8,0 [2,8; 14,0]	31 / 46 (67,4)	8,8 [6,2; 16,3]	58 / 87 (66,7)	8,2 [6,3; 12,6]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 10 (60,0)	8,4 [2,7; n.a.]	26 / 38 (68,4)	9,2 [7,4; 16,8]	33 / 50 (66,0)	9,2 [7,4; 16,3]
Nein	27 / 41 (65,9)	8,2 [5,6; 16,6]	81 / 111 (73,0)	8,0 [5,5; 12,7]	123 / 175 (70,3)	8,0 [6,1; 11,3]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	16 / 27 (59,3)	9,1 [4,3; n.a.]	68 / 96 (70,8)	8,8 [5,6; 12,4]	91 / 136 (66,9)	8,4 [6,1; 11,2]
Nein	17 / 24 (70,8)	7,8 [5,5; 18,8]	39 / 53 (73,6)	9,2 [5,5; 15,5]	65 / 89 (73,0)	8,1 [6,2; 13,0]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	107 / 149 (71,8)	8,8 [6,3; 12,6]	123 / 174 (70,7)	8,3 [6,3; 12,4]
Nein	33 / 51 (64,7)	8,4 [5,6; 16,6]	n.z.	n.z.	33 / 51 (64,7)	8,4 [5,6; 16,6]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	9 / 17 (52,9)	10,6 [4,3; n.a.]	51 / 77 (66,2)	9,2 [5,9; 18,3]	67 / 105 (63,8)	9,2 [5,9; 16,6]
Nein	7 / 10 (70,0)	8,3 [2,7; n.a.]	17 / 19 (89,5)	7,2 [4,0; 8,9]	24 / 31 (77,4)	7,4 [4,4; 10,7]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen		Gesamtpopulation	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>b</sup> (NP28761 und NP28673)		Gepoolt <sup>c</sup> (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
Ja	7 / 15 (46,7)	14,0 [4,3; n.a.]	47 / 69 (68,1)	8,8 [5,6; 16,6]	61 / 95 (64,2)	8,8 [5,6; 16,3]
Nein	9 / 12 (75,0)	8,3 [2,7; 10,6]	21 / 27 (77,8)	7,4 [4,4; 11,3]	30 / 41 (73,2)	8,4 [4,9; 11,3]

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;

a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

#### 4.3.2.3.3.2.2.4 Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung- weitere Untersuchungen

Die Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 wurde lediglich in der Studie NP28761 erhoben. In dieser Studie gab es keinen Patienten der in die Kategorie „aktiver Raucher“ fiel. Infolgedessen können für die Subgruppe „Raucherstatus“ nur die Subgruppenmerkmale „Ex-Raucher“ und „Nicht-Raucher“ in den nachfolgenden Tabellen dargestellt werden.

##### a. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Schmerzen

Tabelle 4-161: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	n.a. [43; n.a.]	7 / 19 (36,8)	475 [295; n.a.]	13 / 34 (38,2)	475 [169; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	309 [127; n.a.]	13 / 23 (56,5)	257 [85; 671]	25 / 45 (55,6)	223 [131; 455]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 19 (36,8)	309 [127; n.a.]	18 / 35 (51,4)	455 [223; 651]	29 / 64 (45,3)	416 [209; 651]
≥ 65 Jahre	3 / 3 (100)	43 [22; 43]	2 / 7 (28,6)	n.a. [169; n.a.]	9 / 15 (60,0)	127 [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	9 / 17 (52,9)	127 [43; n.a.]	15 / 35 (42,9)	455 [168; n.a.]	31 / 66 (47,0)	295 [168; 671]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [131; n.a.]	4 / 4 (100)	490 [257; 651]	5 / 7 (71,4)	475 [257; 651]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [223; n.a.]	2 / 6 (33,3)	223 [223; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 22 (45,5)	309 [84; n.a.]	20 / 42 (47,6)	455 [223; 651]	38 / 79 (48,1)	295 [169; 505]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.



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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	9 / 19 (47,4)	131 [43; n.a.]	19 / 38 (50,0)	455 [223; 651]	36 / 71 (50,7)	257 [169; 505]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [309; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [85; n.a.]	2 / 8 (25,0)	309 [85; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	4 / 9 (44,4)	n.a. [43; n.a.]	6 / 17 (35,3)	505 [169; n.a.]	13 / 32 (40,6)	505 [85; n.a.]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	309 [127; n.a.]	14 / 25 (56,0)	295 [168; 651]	25 / 47 (53,2)	295 [169; 475]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	10 / 22 (45,5)	309 [84; n.a.]	20 / 42 (47,6)	455 [223; 651]	38 / 79 (48,1)	295 [169; 505]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	5 / 7 (71,4)	475 [85; 671]	8 / 14 (57,1)	209 [131; 671]
Nein	8 / 17 (47,1)	309 [43; n.a.]	15 / 35 (42,9)	455 [223; n.a.]	30 / 65 (46,2)	295 [169; 505]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 15 (40,0)	309 [127; n.a.]	12 / 24 (50,0)	455 [168; 505]	22 / 47 (46,8)	416 [183; 505]
Nein	4 / 7 (57,1)	84 [43; n.a.]	8 / 18 (44,4)	257 [169; n.a.]	16 / 32 (50,0)	223 [85; 651]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	20 / 42 (47,6)	455 [223; 651]	28 / 57 (49,1)	295 [169; 505]
Nein	10 / 22 (45,5)	309 [84; n.a.]	n.z.	n.z.	10 / 22 (45,5)	309 [84; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 8 (37,5)	309 [43; n.a.]	11 / 19 (57,9)	455 [85; 505]	16 / 33 (48,5)	416 [183; 505]
Nein	3 / 7 (42,9)	n.a. [127; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [168; n.a.]	6 / 14 (42,9)	209 [127; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Studie NP28761						
Ja	2 / 7 (28,6)	n.a. [43; n.a.]	11 / 18 (61,1)	455 [85; 505]	15 / 31 (48,4)	455 [183; 671]
Nein	4 / 8 (50,0)	309 [127; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [168; n.a.]	7 / 16 (43,8)	209 [131; n.a.]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
n.a.: nicht auswertbar  
n.z.: nicht zutreffend  
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761  
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761  
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761  
Quelle: [86]

## b. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Dyspnoe

Tabelle 4-162: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 9 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	8 / 19 (42,1)	545 [126; n.a.]	12 / 34 (35,3)	545 [378; n.a.]
Weiblich	4 / 12 (33,3)	n.a. [309; n.a.]	9 / 23 (39,1)	n.a. [209; n.a.]	15 / 44 (34,1)	n.a. [309; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5 / 19 (26,3)	n.a. [309; n.a.]	13 / 35 (37,1)	545 [378; n.a.]	20 / 64 (31,3)	651 [455; n.a.]
≥ 65 Jahre	2 / 2 (100)	32,5 [22; 43]	4 / 7 (57,1)	43 [43; n.a.]	7 / 14 (50,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	5 / 16 (31,3)	n.a. [309; n.a.]	11 / 35 (31,4)	n.a. [455; n.a.]	18 / 65 (27,7)	n.a. [545; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	3 / 4 (75,0)	512 [209; 651]	4 / 7 (57,1)	512 [209; 651]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [43; n.a.]	3 / 3 (100)	88 [43; 378]	5 / 6 (83,3)	88 [43; 378]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 21 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	17 / 42 (40,5)	545 [378; n.a.]	27 / 78 (34,6)	651 [455; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 18 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	14 / 38 (36,8)	651 [378; n.a.]	23 / 70 (32,9)	651 [455; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [309; n.a.]	3 / 4 (75,0)	85 [42; 545]	4 / 8 (50,0)	309 [85; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	3 / 9	n.a.	5 / 17	n.a.	10 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(33,3)	[43; n.a.]	(29,4)	[209; n.a.]	(31,3)	[166; n.a.]
Nicht-Raucher	4 / 12 (33,3)	n.a. [309; n.a.]	12 / 25 (48,0)	512 [126; 651]	17 / 46 (37,0)	545 [378; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	7 / 21 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	17 / 42 (40,5)	545 [378; n.a.]	27 / 78 (34,6)	651 [455; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	6 / 7 (85,7)	378 [85; 545]	9 / 14 (64,3)	231,5 [85; 545]
Nein	5 / 16 (31,3)	n.a. [309; n.a.]	11 / 35 (31,4)	651 [455; n.a.]	18 / 64 (28,1)	651 [651; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	5 / 14 (35,7)	n.a. [84; n.a.]	11 / 24 (45,8)	455 [209; n.a.]	18 / 46 (39,1)	512 [309; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [43; n.a.]	6 / 18 (33,3)	651 [88; n.a.]	9 / 32 (28,1)	651 [651; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	17 / 42 (40,5)	545 [378; n.a.]	20 / 57 (35,1)	651 [455; n.a.]
Nein	7 / 21 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	n.z.	n.z.	7 / 21 (33,3)	n.a. [84; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 8 (37,5)	309 [43; n.a.]	9 / 19 (47,4)	512 [126; n.a.]	13 / 33 (39,4)	512 [209; n.a.]
Nein	2 / 6 (33,3)	n.a. [84; n.a.]	2 / 5 (40,0)	378 [85; 378]	5 / 13 (38,5)	n.a. [85; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 7 (28,6)	n.a. [43; n.a.]	9 / 18 (50,0)	512 [126; n.a.]	12 / 31 (38,7)	512 [209; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	309 [84; n.a.]	2 / 6 (33,3)	378 [85; 378]	6 / 15 (40,0)	378 [85; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<p>n.z.: nicht zutreffend  KI: Konfidenzintervall  n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  n.a.: nicht auswertbar  n.z.: nicht zutreffend  a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761  b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761  c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761  Quelle: [86]</p>						

## c. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Schlafstörungen

Tabelle 4-163: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schlafstörungen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	209 [43; 233]	7 / 19 (36,8)	n.a. [85; n.a.]	14 / 34 (41,2)	209 [88; n.a.]
Weiblich	4 / 13 (30,8)	n.a. [511; n.a.]	11 / 23 (47,8)	421 [168; 671]	19 / 45 (42,2)	498 [217; 671]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 19 (36,8)	511 [209; n.a.]	17 / 35 (48,6)	217 [120; n.a.]	29 / 64 (45,3)	374 [169; 671]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 15 (26,7)	n.a. [462; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 17 (35,3)	n.a. [55; n.a.]	13 / 35 (37,1)	671 [168; n.a.]	26 / 66 (39,4)	462 [169; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	360 [209; 511]	2 / 4 (50,0)	n.a. [85; n.a.]	4 / 7 (57,1)	511 [209; n.a.]
Andere	0 / 2 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 3 (100)	43 [40; 88]	3 / 6 (50,0)	88 [43; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	511 [209; n.a.]	18 / 42 (42,9)	421 [168; n.a.]	33 / 79 (41,8)	462 [169; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 19 (36,8)	511 [209; n.a.]	16 / 38 (42,1)	671 [168; n.a.]	29 / 71 (40,8)	498 [217; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [169; n.a.]	2 / 4 (50,0)	127 [85; 169]	4 / 8 (50,0)	169 [85; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	n.a.	6 / 17	421	11 / 32	421

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(22,2)	[55; n.a.]	(35,3)	[133; n.a.]	(34,4)	[133; n.a.]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	511 [209; n.a.]	12 / 25 (48,0)	217 [88; n.a.]	22 / 47 (46,8)	462 [169; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	511 [209; n.a.]	18 / 42 (42,9)	421 [168; n.a.]	33 / 79 (41,8)	462 [169; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	511 [43; n.a.]	7 / 7 (100)	85 [85; 169]	10 / 14 (71,4)	147,5 [85; 511]
Nein	6 / 17 (35,3)	n.a. [169; n.a.]	11 / 35 (31,4)	n.a. [169; n.a.]	23 / 65 (35,4)	498 [217; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 15 (26,7)	n.a. [233; n.a.]	12 / 24 (50,0)	169 [133; 671]	21 / 47 (44,7)	421 [169; 671]
Nein	4 / 7 (57,1)	55 [43; n.a.]	6 / 18 (33,3)	n.a. [120; n.a.]	12 / 32 (37,5)	462 [125; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	18 / 42 (42,9)	421 [168; n.a.]	25 / 57 (43,9)	421 [168; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	511 [209; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	511 [209; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 8 (37,5)	233 [169; n.a.]	10 / 19 (52,6)	169 [85; 671]	17 / 33 (51,5)	233 [133; 498]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [511; n.a.]	2 / 5 (40,0)	168 [40; n.a.]	4 / 14 (28,6)	n.a. [168; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 7 (28,6)	n.a. [233; n.a.]	10 / 18 (55,6)	169 [85; 671]	16 / 31 (51,6)	374 [133; 671]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [511; n.a.]	2 / 6 (33,3)	168 [40; n.a.]	5 / 16 (31,3)	511 [169; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						



## d. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Fatigue

Tabelle 4-164: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	294 [85; 294]	8 / 19 (42,1)	512 [127; n.a.]	14 / 34 (41,2)	512 [127; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	n.a. [84; n.a.]	15 / 23 (65,2)	148 [43; 455]	25 / 45 (55,6)	183 [82; 455]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 19 (42,1)	294 [124; n.a.]	19 / 35 (54,3)	372 [127; 651]	31 / 64 (48,4)	295 [127; 651]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	84,5 [84; 85]	4 / 7 (57,1)	43 [43; n.a.]	8 / 15 (53,3)	84 [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	10 / 17 (58,8)	127 [84; n.a.]	19 / 35 (54,3)	211 [43; 455]	34 / 66 (51,5)	171 [85; 455]
Asiatisch	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 4 (75,0)	512 [85; 651]	3 / 7 (42,9)	512 [512; 651]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [44; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 22 (45,5)	294 [85; n.a.]	23 / 42 (54,8)	295 [85; 512]	39 / 79 (49,4)	294 [124; 651]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	9 / 19 (47,4)	294 [124; n.a.]	22 / 38 (57,9)	295 [79; 512]	37 / 71 (52,1)	211 [124; 512]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [127; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	4 / 9 (44,4)	127 [43; n.a.]	10 / 17 (58,8)	85 [43; n.a.]	18 / 32 (56,3)	124 [44; 372]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	294 [124; n.a.]	13 / 25 (52,0)	455 [127; 651]	21 / 47 (44,7)	455 [155; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	10 / 22 (45,5)	294 [85; n.a.]	23 / 42 (54,8)	295 [85; 512]	39 / 79 (49,4)	294 [124; 651]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20,0)	n.a. [85; n.a.]	5 / 7 (71,4)	295 [85; 512]	7 / 14 (50)	295 [85; n.a.]
Nein	9 / 17 (52,9)	155 [84; n.a.]	18 / 35 (51,4)	211 [43; 651]	32 / 65 (49,2)	211 [124; 651]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 15 (40,0)	n.a. [85; n.a.]	11 / 24 (45,8)	455 [127; n.a.]	22 / 47 (46,8)	295 [124; n.a.]
Nein	4 / 7 (57,1)	224,5 [43; n.a.]	12 / 18 (66,7)	127 [43; 651]	17 / 32 (53,1)	211 [43; 651]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	23 / 42 (54,8)	295 [85; 512]	29 / 57 (50,9)	211 [85; 651]
Nein	10 / 22 (45,5)	294 [85; n.a.]	n.z.	n.z.	10 / 22 (45,5)	294 [85; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	5 / 8 (62,5)	124 [43; n.a.]	10 / 19 (52,6)	295 [85; n.a.]	19 / 33 (57,6)	127 [85; 455]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	3 / 14 (21,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 7 (57,1)	124 [85; n.a.]	10 / 18 (55,6)	295 [85; n.a.]	18 / 31 (58,1)	171 [85; 512]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [84; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [43; n.a.]	4 / 16 (25,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar n.z.: nicht zutreffend						

---

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

---

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
<p>a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>Quelle: [86]</p>						

## e. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Diarrhoe

Tabelle 4-165: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Diarrhoe erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	n.a. [43; n.a.]	6 / 19 (31,6)	582 [336; n.a.]	11 / 34 (32,4)	582 [334; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [470; n.a.]	5 / 22 (22,7)	695 [414; 695]	12 / 44 (27,3)	695 [470; 695]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3 / 19 (15,8)	n.a. [470; n.a.]	9 / 34 (26,5)	n.a. [414; n.a.]	16 / 63 (25,4)	n.a. [470; n.a.]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	43 [22; n.a.]	2 / 7 (28,6)	695 [n.a.; n.a.]	7 / 15 (46,7)	695 [44; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	4 / 17 (23,5)	n.a. [470; n.a.]	10 / 35 (28,6)	582 [414; 695]	20 / 66 (30,3)	695 [470; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [42; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [85; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [85; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [44; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 22 (22,7)	n.a. [470; n.a.]	11 / 41 (26,8)	695 [470; n.a.]	23 / 78 (29,5)	695 [470; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 19 (21,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	10 / 37 (27,0)	695 [470; n.a.]	20 / 70 (28,6)	695 [470; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [470; n.a.]	1 / 4 (25,0)	253 [n.a.; n.a.]	3 / 8 (37,5)	470 [125; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	n.a.	3 / 17	n.a.	8 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(22,2)	[43; n.a.]	(17,6)	[372; n.a.]	(25,0)	[372; n.a.]
Nicht-Raucher	3 / 13 (23,1)	n.a. [470; n.a.]	8 / 24 (33,3)	695 [414; n.a.]	15 / 46 (32,6)	695 [470; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	5 / 22 (22,7)	n.a. [470; n.a.]	11 / 41 (26,8)	695 [470; n.a.]	23 / 78 (29,5)	695 [470; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [42; n.a.]	4 / 7 (57,1)	414 [85; n.a.]	6 / 14 (42,9)	414 [85; n.a.]
Nein	3 / 17 (17,6)	n.a. [470; n.a.]	7 / 34 (20,6)	695 [582; n.a.]	17 / 64 (26,6)	695 [470; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 15 (20,0)	n.a. [470; n.a.]	6 / 24 (25,0)	n.a. [336; n.a.]	12 / 47 (25,5)	n.a. [414; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [127; n.a.]	5 / 17 (29,4)	695 [470; n.a.]	11 / 31 (35,5)	582 [372; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	11 / 41 (26,8)	695 [470; n.a.]	18 / 56 (32,1)	695 [414; n.a.]
Nein	5 / 22 (22,7)	n.a. [470; n.a.]	n.z.	n.z.	5 / 22 (22,7)	n.a. [470; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 8 (25,0)	n.a. [470; n.a.]	5 / 19 (26,3)	n.a. [336; n.a.]	10 / 33 (30,3)	470 [334; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [85; n.a.]	2 / 14 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 18 (27,8)	n.a. [336; n.a.]	9 / 31 (29,0)	n.a. [334; n.a.]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [470; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [85; n.a.]	3 / 16 (18,8)	n.a. [470; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						

## f. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-166: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie NP28761	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 9 (11,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 19 (10,5)	n.a. [603; n.a.]	3 / 34 (8,8)	n.a. [n.a.; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [504; n.a.]	13 / 23 (56,5)	427 [127; 666]	19 / 45 (42,2)	504 [427; 671]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3 / 19 (15,8)	n.a. [504; n.a.]	13 / 35 (37,1)	666 [337; n.a.]	17 / 64 (26,6)	666 [504; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [22; n.a.]	2 / 7 (28,6)	471 [471; n.a.]	5 / 15 (33,3)	568 [471; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	4 / 17 (23,5)	n.a. [504; n.a.]	12 / 35 (34,3)	666 [337; n.a.]	18 / 66 (27,3)	666 [504; n.a.]
Asiatisch	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 4 (50,0)	603 [43; n.a.]	2 / 7 (28,6)	603 [603; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [223; n.a.]	2 / 6 (33,3)	223 [223; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 22 (18,2)	n.a. [504; n.a.]	15 / 42 (35,7)	666 [427; n.a.]	22 / 79 (27,8)	666 [568; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	3 / 19 (15,8)	n.a. [504; n.a.]	14 / 38 (36,8)	666 [427; n.a.]	20 / 71 (28,2)	666 [568; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	1 / 4 (25,0)	253 [n.a.; n.a.]	2 / 8 (25,0)	253 [85; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	1 / 9	n.a.	5 / 17	666	7 / 32	666

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Studie NP28761						
Raucher	(11,1)	[n.a.; n.a.]	(29,4)	[427; n.a.]	(21,9)	[666; n.a.]
Nicht-Raucher	3 / 13 (23,1)	n.a. [504; n.a.]	10 / 25 (40,0)	603 [253; 671]	15 / 47 (31,9)	603 [498; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	4 / 22 (18,2)	n.a. [504; n.a.]	15 / 42 (35,7)	666 [427; n.a.]	22 / 79 (27,8)	666 [568; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 7 (71,4)	603 [253; 671]	5 / 14 (35,7)	671 [337; 671]
Nein	4 / 17 (23,5)	n.a. [504; n.a.]	10 / 35 (28,6)	666 [427; n.a.]	17 / 65 (26,2)	666 [504; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 15 (13,3)	n.a. [504; n.a.]	9 / 24 (37,5)	603 [337; 671]	11 / 47 (23,4)	671 [603; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [155; n.a.]	6 / 18 (33,3)	666 [223; n.a.]	11 / 32 (34,4)	568 [471; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	15 / 42 (35,7)	666 [427; n.a.]	18 / 57 (31,6)	666 [498; n.a.]
Nein	4 / 22 (18,2)	n.a. [504; n.a.]	n.z.	n.z.	4 / 22 (18,2)	n.a. [504; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 8 (25,0)	n.a. [504; n.a.]	8 / 19 (42,1)	603 [253; 671]	10 / 33 (30,3)	603 [427; n.a.]
Nein	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	1 / 14 (7,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 7 (14,3)	n.a. [504; n.a.]	8 / 18 (44,4)	603 [253; 671]	9 / 31 (29,0)	603 [427; n.a.]
Nein	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [43; n.a.]	2 / 16 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						



<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						

## g. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Appetitverlust

Tabelle 4-167: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Appetitverlustes erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 9 (11,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 19 (15,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 34 (14,7)	n.a. [n.a.; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [208; n.a.]	7 / 23 (30,4)	695 [695; n.a.]	11 / 45 (24,4)	695 [695; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3 / 19 (15,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 35 (20,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	10 / 64 (15,6)	n.a. [n.a.; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [22; n.a.]	3 / 7 (42,9)	301 [301; 695]	6 / 15 (40,0)	695 [301; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	3 / 17 (17,6)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 35 (25,7)	695 [695; n.a.]	13 / 66 (19,7)	n.a. [695; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [208; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [85; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [208; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	10 / 42 (23,8)	n.a. [695; n.a.]	16 / 79 (20,3)	n.a. [695; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	3 / 19 (15,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 38 (23,7)	n.a. [695; n.a.]	14 / 71 (19,7)	n.a. [695; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [42; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	n.a.	5 / 17	n.a.	9 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
Raucher	(22,2)	[208; n.a.]	(29,4)	[301; n.a.]	(28,1)	[301; n.a.]
Nicht-Raucher	2 / 13 (15,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 25 (20,0)	n.a. [695; n.a.]	7 / 47 (14,9)	n.a. [695; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	10 / 42 (23,8)	n.a. [695; n.a.]	16 / 79 (20,3)	n.a. [695; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20,0)	n.a. [208; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [85; n.a.]	3 / 14 (21,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	3 / 17 (17,6)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 35 (22,9)	n.a. [695; n.a.]	13 / 65 (20)	n.a. [695; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 15 (13,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 24 (29,2)	n.a. [85; n.a.]	10 / 47 (21,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [155; n.a.]	3 / 18 (16,7)	n.a. [695; n.a.]	6 / 32 (18,8)	n.a. [695; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	10 / 42 (23,8)	n.a. [695; n.a.]	12 / 57 (21,1)	n.a. [695; n.a.]
Nein	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 19 (36,8)	n.a. [79; n.a.]	9 / 33 (27,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [208; n.a.]	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 14 (7,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 18 (38,9)	n.a. [79; n.a.]	8 / 31 (25,8)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [208; n.a.]	0 / 6 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 16 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						

## h. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 – Obstipation

Tabelle 4-168: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Obstipation erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	82 [43; n.a.]	8 / 19 (42,1)	n.a. [85; n.a.]	16 / 34 (47,1)	393 [82; n.a.]
Weiblich	11 / 13 (84,6)	44 [43; 127]	13 / 23 (56,5)	209 [90; 455]	28 / 45 (62,2)	127 [44; 209]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	14 / 19 (73,7)	44 [43; 127]	20 / 35 (57,1)	209 [89; 671]	37 / 64 (57,8)	99 [85; 393]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 15 (46,7)	547 [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	12 / 17 (70,6)	44 [43; 127]	15 / 35 (42,9)	455 [99; n.a.]	34 / 66 (51,5)	155 [83; 547]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	43 [42; n.a.]	4 / 4 (100)	149 [85; 393]	6 / 7 (85,7)	89 [43; 393]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [43; n.a.]	2 / 3 (66,7)	90 [88; n.a.]	4 / 6 (66,7)	88 [44; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	15 / 22 (68,2)	44 [43; 127]	21 / 42 (50,0)	393 [91; 671]	44 / 79 (55,7)	127 [85; 421]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	13 / 19 (68,4)	44 [43; 127]	21 / 38 (55,3)	393 [90; 671]	42 / 71 (59,2)	99 [85; 393]
2	2 / 3 (66,7)	43,5 [43; 44]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 8 (25)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	4 / 9	127	7 / 17	209	16 / 32	162

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(44,4)	[43; 127]	(41,2)	[99; n.a.]	(50,0)	[57; 547]
Nicht-Raucher	11 / 13 (84,6)	43 [43; 83]	14 / 25 (56,0)	393 [88; 671]	28 / 47 (59,6)	89 [82; 455]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	15 / 22 (68,2)	44 [43; 127]	21 / 42 (50,0)	393 [91; 671]	44 / 79 (55,7)	127 [85; 421]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 5 (80,0)	43 [42; 43]	4 / 7 (57,1)	671 [43; 671]	9 / 14 (64,3)	43 [43; 671]
Nein	11 / 17 (64,7)	82 [43; 155]	17 / 35 (48,6)	393 [91; n.a.]	35 / 65 (53,8)	155 [88; 421]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	12 / 15 (80,0)	43 [43; 83]	9 / 24 (37,5)	455 [209; 671]	26 / 47 (55,3)	127 [44; 455]
Nein	3 / 7 (42,9)	155 [44; n.a.]	12 / 18 (66,7)	89,5 [85; n.a.]	18 / 32 (56,3)	90 [85; 547]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	21 / 42 (50,0)	393 [91; 671]	29 / 57 (50,9)	209 [90; 547]
Nein	15 / 22 (68,2)	44 [43; 127]	n.z.	n.z.	15 / 22 (68,2)	44 [43; 127]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	6 / 8 (75,0)	82 [43; 127]	8 / 19 (42,1)	455 [209; 671]	17 / 33 (51,5)	209 [91; 671]
Nein	6 / 7 (85,7)	43 [43; 44]	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	9 / 14 (64,3)	43 [43; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	5 / 7 (71,4)	82,5 [43; 127]	8 / 18 (44,4)	455 [209; 671]	16 / 31 (51,6)	209 [91; 671]
Nein	7 / 8 (87,5)	43 [43; 44]	1 / 6 (16,7)	n.a. [43; n.a.]	10 / 16 (62,5)	43 [43; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						

#### 4.3.2.3.3.2.2.5 Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 Zeit bis zur Verschlechterung – weitere Untersuchungen

Die Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 wurde lediglich in der Studie NP28761 erhoben. In dieser Studie gab es keinen Patienten der in die Kategorie „aktiver Raucher“ fiel. Infolgedessen können für die Subgruppe „Raucherstatus“ nur die Subgruppenmerkmale „Ex-Raucher“ und „Nicht-Raucher“ in den nachfolgenden Tabellen dargestellt werden.

##### a. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Husten

Tabelle 4-169: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 9 (33,3)	145 [84; n.a.]	5 / 19 (26,3)	n.a. [301; n.a.]	11 / 34 (32,4)	337 [260; n.a.]
Weiblich	5 / 13 (38,5)	498 [259; n.a.]	12 / 23 (52,2)	421 [211; 714]	20 / 45 (44,4)	421 [211; 714]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 19 (31,6)	498 [259; n.a.]	15 / 35 (42,9)	421 [260; n.a.]	26 / 64 (40,6)	421 [259; 714]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	85 [43; 127]	2 / 7 (28,6)	298 [295; 301]	5 / 15 (33,3)	301 [295; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	5 / 17 (29,4)	498 [420; n.a.]	13 / 35 (37,1)	455 [301; 714]	24 / 66 (36,4)	455 [301; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	259 [208; 259]	3 / 4 (75,0)	340,5 [257; n.a.]	5 / 7 (71,4)	260 [257; 421]
Andere	1 / 2 (50,0)	145 [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [168; n.a.]	2 / 6 (33,3)	168 [145; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	420 [208; n.a.]	17 / 42 (40,5)	421 [295; n.a.]	31 / 79 (39,2)	420 [260; 714]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.



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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	8 / 19 (42,1)	420 [145; 498]	16 / 38 (42,1)	421 [260; n.a.]	29 / 71 (40,8)	420 [259; 714]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 4 (25,0)	337 [n.a.; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [337; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	2 / 9 (22,2)	208 [208; n.a.]	5 / 17 (29,4)	714 [309; 714]	10 / 32 (31,3)	309 [208; 714]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	498 [259; n.a.]	12 / 25 (48,0)	337 [211; n.a.]	21 / 47 (44,7)	420 [257; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	420 [208; n.a.]	17 / 42 (40,5)	421 [295; n.a.]	31 / 79 (39,2)	420 [260; 714]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 5 (60,0)	233,5 [43; n.a.]	6 / 7 (85,7)	211 [85; 337]	10 / 14 (71,4)	209,5 [85; 260]
Nein	5 / 17 (29,4)	498 [420; n.a.]	11 / 35 (31,4)	714 [309; n.a.]	21 / 65 (32,3)	498 [309; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	7 / 15 (46,7)	420 [208; n.a.]	12 / 24 (50,0)	309 [211; 455]	22 / 47 (46,8)	337 [211; 498]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [84; n.a.]	5 / 18 (27,8)	714 [301; n.a.]	9 / 32 (28,1)	714 [295; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	17 / 42 (40,5)	421 [295; n.a.]	23 / 57 (40,4)	337 [260; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	420 [208; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	420 [208; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 8 (25,0)	n.a. [420; n.a.]	10 / 19 (52,6)	337 [85; 455]	14 / 33 (42,4)	420 [260; n.a.]
Nein	5 / 7 (71,4)	233,5 [145; 498]	2 / 5 (40,0)	211 [168; n.a.]	8 / 14 (57,1)	211 [145; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Ja	2 / 7 (28,6)	420 [420; n.a.]	10 / 18 (55,6)	337 [85; 455]	14 / 31 (45,2)	337 [260; 455]
Nein	5 / 8 (62,5)	259 [145; n.a.]	2 / 6 (33,3)	211 [168; n.a.]	8 / 16 (50,0)	259 [168; n.a.]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
n.a.: nicht auswertbar  
n.z.: nicht zutreffend

a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761

b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761

c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761

Quelle: [86]

## b. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Dysphagie

Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Dysphagie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 9 (11,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 19 (21,1)	n.a. [378; n.a.]	6 / 34 (17,6)	n.a. [n.a.; n.a.]
Weiblich	1 / 13 (7,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 23 (39,1)	505 [337; 714]	11 / 45 (24,4)	714 [505; 714]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	2 / 19 (10,5)	n.a. [343; n.a.]	12 / 35 (34,3)	714 [378; n.a.]	16 / 64 (25,0)	714 [505; n.a.]
≥ 65 Jahre	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [141; n.a.]	1 / 15 (6,7)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	1 / 17 (5,9)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 35 (25,7)	714 [n.a.; n.a.]	12 / 66 (18,2)	714 [714; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	343 [n.a.; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [505; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [343; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 3 (100,0)	378 [88; 391]	3 / 6 (50,0)	378 [88; 391]
<b>Geographische Region</b>						
USA	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	13 / 42 (31,0)	714 [391; n.a.]	17 / 79 (21,5)	714 [714; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	2 / 19 (10,5)	n.a. [343; n.a.]	13 / 38 (34,2)	714 [391; n.a.]	17 / 71 (23,9)	714 [714; n.a.]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	0 / 9	n.a.	4 / 17	714	6 / 32	714

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(0,0)	[n.a.; n.a.]	(23,5)	[505; 714]	(18,8)	[505; 714]
Nicht-Raucher	2 / 13 (15,4)	n.a. [343; n.a.]	9 / 25 (36,0)	n.a. [337; n.a.]	11 / 47 (23,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	13 / 42 (31,0)	714 [391; n.a.]	17 / 79 (21,5)	714 [714; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20,0)	n.a. [343; n.a.]	4 / 7 (57,1)	378 [127; n.a.]	5 / 14 (35,7)	n.a. [337; n.a.]
Nein	1 / 17 (5,9)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 35 (25,7)	714 [505; n.a.]	12 / 65 (18,5)	714 [714; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 15 (6,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 24 (33,3)	505 [337; n.a.]	11 / 47 (23,4)	n.a. [505; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 18 (27,8)	714 [714; n.a.]	6 / 32 (18,8)	714 [714; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	13 / 42 (31,0)	714 [391; n.a.]	15 / 57 (26,3)	714 [505; n.a.]
Nein	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	6 / 19 (31,6)	n.a. [337; n.a.]	8 / 33 (24,2)	n.a. [505; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [343; n.a.]	2 / 5 (40,0)	378 [85; 378]	3 / 14 (21,4)	n.a. [343; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	6 / 18 (33,3)	n.a. [337; n.a.]	8 / 31 (25,8)	n.a. [337; n.a.]
Nein	1 / 8 (12,5)	n.a. [343; n.a.]	2 / 6 (33,3)	378 [85; 378]	3 / 16 (18,8)	n.a. [378; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761						
Quelle: [86]						

## c. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Dyspnoe

Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	5 / 9 (55,6)	106 [43; n.a.]	10 / 19 (52,6)	301 [127; 651]	16 / 34 (47,1)	301 [127; n.a.]
Weiblich	6 / 12 (50,0)	155 [43; n.a.]	10 / 21 (47,6)	455 [43; n.a.]	18 / 42 (42,9)	455 [85; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 18 (44,4)	155 [43; n.a.]	17 / 35 (48,6)	344 [88; n.a.]	28 / 63 (44,4)	344 [155; n.a.]
≥ 65 Jahre	3 / 3 (100)	84 [22; 127]	3 / 5 (60,0)	170 [43; 301]	6 / 13 (46,2)	301 [127; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	9 / 16 (56,3)	127 [43; n.a.]	15 / 33 (45,5)	301 [85; n.a.]	27 / 63 (42,9)	301 [155; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [42; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [344; 651]	3 / 7 (42,9)	651 [344; 651]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [85; n.a.]	3 / 3 (100,0)	88 [43; 168]	4 / 6 (66,7)	88 [85; 168]
<b>Geographische Region</b>						
USA	11 / 21 (52,4)	127 [43; n.a.]	20 / 40 (50,0)	301 [127; n.a.]	34 / 76 (44,7)	301 [166; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 18 (55,6)	127 [82; n.a.]	18 / 37 (48,6)	344 [88; n.a.]	31 / 69 (44,9)	344 [166; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 3 (66,7)	147 [127; 167]	3 / 7 (42,9)	167 [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	4 / 8	127	5 / 15	n.a.	11 / 29	301

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(50,0)	[43; n.a.]	(33,3)	[170; n.a.]	(37,9)	[166; n.a.]
Nicht-Raucher	7 / 13 (53,8)	155 [82; n.a.]	15 / 25 (60,0)	168 [85; 651]	23 / 47 (48,9)	344 [85; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	11 / 21 (52,4)	127 [43; n.a.]	20 / 40 (50,0)	301 [127; n.a.]	34 / 76 (44,7)	301 [166; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [42; n.a.]	7 / 7 (100,0)	127 [43; 168]	10 / 14 (71,4)	127 [43; 168]
Nein	9 / 16 (56,3)	120 [43; n.a.]	13 / 33 (39,4)	651 [170; n.a.]	24 / 62 (38,7)	651 [170; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	7 / 15 (46,7)	127 [82; n.a.]	10 / 23 (43,5)	344 [127; n.a.]	20 / 46 (43,5)	344 [166; n.a.]
Nein	4 / 6 (66,7)	99 [43; n.a.]	10 / 17 (58,8)	170 [43; n.a.]	14 / 30 (46,7)	301 [88; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	20 / 40 (50,0)	301 [127; n.a.]	23 / 55 (41,8)	455 [168; n.a.]
Nein	11 / 21 (52,4)	127 [43; n.a.]	n.z.	n.z.	11 / 21 (52,4)	127 [43; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	127 [43; n.a.]	8 / 18 (44,4)	344 [127; n.a.]	14 / 32 (43,8)	344 [127; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	n.a. [84; n.a.]	2 / 5 (40,0)	168 [43; n.a.]	6 / 14 (42,9)	n.a. [84; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	127 [82; n.a.]	8 / 17 (47,1)	344 [127; n.a.]	13 / 30 (43,3)	344 [166; n.a.]
Nein	4 / 8 (50,0)	n.a. [43; n.a.]	2 / 6 (33,3)	168 [43; n.a.]	7 / 16 (43,8)	168 [84; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						



## d. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Bluthusten

Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung des Bluthustens erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	378 [378; n.a.]	0 / 19 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 34 (5,9)	n.a. [n.a.; n.a.]
Weiblich	0 / 13 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 23 (8,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 45 (4,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	2 / 19 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 35 (5,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 64 (6,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
≥ 65 Jahre	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 15 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	1 / 17 (5,9)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 35 (2,9)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 66 (3,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Asiatisch	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [295; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [295; n.a.]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [85; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [85; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 42 (4,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 79 (5,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	2 / 19 (10,5)	n.a. [378; n.a.]	2 / 38 (5,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 71 (5,6)	n.a. [n.a.; n.a.]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	1 / 9	n.a.	1 / 17	n.a.	2 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(11,1)	[85; n.a.]	(5,9)	[n.a.; n.a.]	(6,3)	[n.a.; n.a.]
Nicht-Raucher	1 / 13 (7,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 25 (4,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 47 (4,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 42 (4,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 79 (5,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 14 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	2 / 17 (11,8)	n.a. [378; n.a.]	2 / 35 (5,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 65 (6,2)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 15 (6,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 24 (8,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 47 (6,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	378 [n.a.; n.a.]	0 / 18 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 32 (3,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	2 / 42 (4,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 57 (3,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 19 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 33 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 14 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 18 (11,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 31 (9,7)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 6 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 16 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

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

## e. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Alopezie

Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse Zeit bis zur Verschlechterung der Alopezie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	n.a. [126; n.a.]	2 / 19 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 34 (20,6)	n.a. [463; n.a.]
Weiblich	2 / 13 (15,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 21 (33,3)	n.a. [178; n.a.]	13 / 43 (30,2)	n.a. [208; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	3 / 19 (15,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 34 (23,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	14 / 63 (22,2)	n.a. [n.a.; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [169; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	6 / 14 (42,9)	463 [168; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	2 / 17 (11,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 33 (21,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	15 / 64 (23,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [208; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [49; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [208; n.a.]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [43; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [90; n.a.]	3 / 6 (50,0)	90 [44; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 40 (22,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	20 / 77 (26,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 19 (21,1)	n.a. [208; n.a.]	9 / 37 (24,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	20 / 70 (28,6)	n.a. [582; n.a.]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	n.a.	2 / 16	n.a.	7 / 31	n.a.

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(22,2)	[208; n.a.]	(12,5)	[n.a.; n.a.]	(22,6)	[251; n.a.]
Nicht-Raucher	2 / 13 (15,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 24 (29,2)	n.a. [178; n.a.]	13 / 46 (28,3)	n.a. [582; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 40 (22,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	20 / 77 (26,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20)	n.a. [208; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [582; n.a.]	2 / 14 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	3 / 17 (17,6)	n.a. [169; n.a.]	8 / 33 (24,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	18 / 63 (28,6)	n.a. [463; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 15 (20,0)	n.a. [208; n.a.]	5 / 22 (22,7)	n.a. [582; n.a.]	12 / 45 (26,7)	n.a. [582; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [126; n.a.]	4 / 18 (22,2)	n.a. [178; n.a.]	8 / 32 (25,0)	n.a. [178; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	9 / 40 (22,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	16 / 55 (29,1)	n.a. [582; n.a.]
Nein	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 17 (23,5)	n.a. [582; n.a.]	8 / 31 (25,8)	n.a. [582; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [169; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	4 / 14 (28,6)	n.a. [208; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 16 (25,0)	n.a. [582; n.a.]	8 / 29 (27,6)	n.a. [582; n.a.]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [208; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [43; n.a.]	4 / 16 (25,0)	n.a. [208; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

---

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

---

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## f. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Schmerzen in Arm / Schulter

Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in Arm / Schulter erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	n.a. [209; n.a.]	7 / 19 (36,8)	n.a. [90; n.a.]	11 / 34 (32,4)	n.a. [141; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	372 [225; n.a.]	9 / 23 (39,1)	555 [379; n.a.]	18 / 45 (40,0)	505 [374; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 19 (42,1)	372 [225; n.a.]	13 / 35 (37,1)	n.a. [133; n.a.]	23 / 64 (35,9)	584 [374; n.a.]
≥ 65 Jahre	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 7 (42,9)	555 [141; n.a.]	6 / 15 (40,0)	555 [127; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 17 (35,3)	407 [233; n.a.]	13 / 35 (37,1)	555 [379; n.a.]	24 / 66 (36,4)	505 [374; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	209 [43; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [89; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [89; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 3 (66,7)	88 [40; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [88; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	372 [233; n.a.]	16 / 42 (38,1)	584 [379; n.a.]	29 / 79 (36,7)	555 [374; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 19 (36,8)	372 [233; n.a.]	15 / 38 (39,5)	584 [379; n.a.]	27 / 71 (38,0)	555 [374; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [225; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [85; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [85; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	1 / 9	n.a.	6 / 17	n.a.	9 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
Raucher	(11,1)	[n.a.; n.a.]	(35,3)	[127; n.a.]	(28,1)	[141; n.a.]
Nicht-Raucher	7 / 13 (53,8)	372 [225; n.a.]	10 / 25 (40,0)	555 [379; n.a.]	20 / 47 (42,6)	505 [372; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	372 [233; n.a.]	16 / 42 (38,1)	584 [379; n.a.]	29 / 79 (36,7)	555 [374; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	4 / 7 (57,1)	584 [85; n.a.]	6 / 14 (42,9)	584 [379; n.a.]
Nein	6 / 17 (35,3)	334 [225; n.a.]	12 / 35 (34,3)	n.a. [141; n.a.]	23 / 65 (35,4)	505 [334; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 15 (40)	372 [233; n.a.]	8 / 24 (33,3)	584 [379; n.a.]	18 / 47 (38,3)	505 [374; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [84; n.a.]	8 / 18 (44,4)	555 [89; n.a.]	11 / 32 (34,4)	555 [127; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	16 / 42 (38,1)	584 [379; n.a.]	21 / 57 (36,8)	584 [379; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	372 [233; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	372 [233; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	334 [225; n.a.]	6 / 19 (31,6)	n.a. [505; n.a.]	13 / 33 (39,4)	505 [334; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [372; n.a.]	2 / 5 (40,0)	379 [40; 379]	5 / 14 (35,7)	379 [372; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	370,5 [233; n.a.]	6 / 18 (33,3)	n.a. [505; n.a.]	12 / 31 (38,7)	505 [374; n.a.]
Nein	3 / 8 (37,5)	372 [225; n.a.]	2 / 6 (33,3)	379 [40; 379]	6 / 16 (37,5)	379 [225; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						



---

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

---

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## g. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Brustschmerzen

Tabelle 4-175: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Brustschmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	85 [43; n.a.]	4 / 19 (21,1)	n.a. [651; n.a.]	11 / 34 (32,4)	651 [166; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [211; n.a.]	4 / 23 (17,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 45 (20,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 19 (31,6)	n.a. [85; n.a.]	6 / 35 (17,1)	n.a. [651; n.a.]	15 / 64 (23,4)	n.a. [651; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [211; n.a.]	2 / 7 (28,6)	343 [141; n.a.]	5 / 15 (33,3)	n.a. [211; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	5 / 17 (29,4)	n.a. [84; n.a.]	6 / 35 (17,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	15 / 66 (22,7)	n.a. [n.a.; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [209; n.a.]	3 / 7 (42,9)	651 [209; n.a.]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [85; n.a.]	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [85; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 22 (31,8)	n.a. [85; n.a.]	8 / 42 (19,0)	n.a. [651; n.a.]	20 / 79 (25,3)	n.a. [651; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 19 (31,6)	n.a. [211; n.a.]	8 / 38 (21,1)	n.a. [651; n.a.]	18 / 71 (25,4)	n.a. [651; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	1 / 9	n.a.	4 / 17	n.a.	8 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(11,1)	[n.a.; n.a.]	(23,5)	[209; n.a.]	(25,0)	[209; n.a.]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	n.a. [84; n.a.]	4 / 25 (16,0)	n.a. [651; n.a.]	12 / 47 (25,5)	n.a. [651; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	7 / 22 (31,8)	n.a. [85; n.a.]	8 / 42 (19,0)	n.a. [651; n.a.]	20 / 79 (25,3)	n.a. [651; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 14 (7,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	7 / 17 (41,2)	211 [84; n.a.]	8 / 35 (22,9)	n.a. [343; n.a.]	19 / 65 (29,2)	n.a. [343; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 15 (26,7)	n.a. [211; n.a.]	4 / 24 (16,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	11 / 47 (23,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	84 [43; n.a.]	4 / 18 (22,2)	n.a. [651; n.a.]	9 / 32 (28,1)	651 [343; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	8 / 42 (19,0)	n.a. [651; n.a.]	13 / 57 (22,8)	n.a. [651; n.a.]
Nein	7 / 22 (31,8)	n.a. [85; n.a.]	n.z.	n.z.	7 / 22 (31,8)	n.a. [85; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 19 (21,1)	n.a. [329; n.a.]	7 / 33 (21,2)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	211 [85; n.a.]	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 14 (28,6)	n.a. [211; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 18 (22,2)	n.a. [329; n.a.]	6 / 31 (19,4)	n.a. [n.a.; n.a.]
Nein	4 / 8 (50,0)	211 [43; n.a.]	0 / 6 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 16 (31,3)	n.a. [169; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## h. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie

Tabelle 4-176: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	210 [82; 294]	6 / 19 (31,6)	n.a. [211; n.a.]	16 / 34 (47,1)	210 [125; n.a.]
Weiblich	4 / 13 (30,8)	n.a. [393; n.a.]	9 / 23 (39,1)	n.a. [133; n.a.]	16 / 45 (35,6)	n.a. [168; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 19 (31,6)	n.a. [210; n.a.]	11 / 35 (31,4)	n.a. [211; n.a.]	21 / 64 (32,8)	n.a. [211; n.a.]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	168,5 [43; 294]	4 / 7 (57,1)	211 [85; n.a.]	11 / 15 (73,3)	85,5 [43; 211]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	7 / 17 (41,2)	393 [82; n.a.]	14 / 35 (40,0)	379 [168; n.a.]	29 / 66 (43,9)	211 [168; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [44; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	393 [210; n.a.]	15 / 42 (35,7)	n.a. [169; n.a.]	32 / 79 (40,5)	379 [169; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 19 (36,8)	294 [82; n.a.]	13 / 38 (34,2)	n.a. [169; n.a.]	28 / 71 (39,4)	n.a. [169; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [393; n.a.]	2 / 4 (50,0)	211 [42; n.a.]	4 / 8 (50,0)	302 [125; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	294	7 / 17	211	13 / 32	211

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(22,2)	[n.a.; n.a.]	(41,2)	[86; n.a.]	(40,6)	[81; n.a.]
Nicht-Raucher	6 / 13 (46,2)	393 [82; n.a.]	8 / 25 (32,0)	n.a. [169; n.a.]	19 / 47 (40,4)	n.a. [169; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	393 [210; n.a.]	15 / 42 (35,7)	n.a. [169; n.a.]	32 / 79 (40,5)	379 [169; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20,0)	n.a. [294; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [168; n.a.]	4 / 14 (28,6)	n.a. [211; n.a.]
Nein	7 / 17 (41,2)	393 [82; n.a.]	12 / 35 (34,3)	n.a. [169; n.a.]	28 / 65 (43,1)	211 [127; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	5 / 15 (33,3)	n.a. [294; n.a.]	6 / 24 (25,0)	n.a. [211; n.a.]	16 / 47 (34,0)	n.a. [211; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	210 [44; 210]	9 / 18 (50,0)	211 [85; n.a.]	16 / 32 (50,0)	133 [85; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	15 / 42 (35,7)	n.a. [169; n.a.]	24 / 57 (42,1)	379 [133; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	393 [210; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	393 [210; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 8 (37,5)	393 [294; n.a.]	5 / 19 (26,3)	n.a. [211; n.a.]	12 / 33 (36,4)	n.a. [169; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [43; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [168; n.a.]	4 / 14 (28,6)	n.a. [168; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 7 (28,6)	n.a. [294; n.a.]	5 / 18 (27,8)	n.a. [211; n.a.]	11 / 31 (35,5)	n.a. [169; n.a.]
Nein	3 / 8 (37,5)	n.a. [43; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [168; n.a.]	5 / 16 (31,3)	n.a. [168; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## i. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Sonstige Schmerzen

Tabelle 4-177: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung sonstiger Schmerzen erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 8 (50,0)	336 [43; 336]	5 / 18 (27,8)	651 [252; n.a.]	10 / 30 (33,3)	651 [252; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	12 / 23 (52,2)	259 [85; n.a.]	19 / 45 (42,2)	372 [133; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5 / 18 (27,8)	n.a. [336; n.a.]	15 / 35 (42,9)	372 [211; n.a.]	23 / 62 (37,1)	651 [252; n.a.]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	43 [22; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	6 / 13 (46,2)	169 [85; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 17 (35,3)	n.a. [43; n.a.]	13 / 34 (38,2)	372 [211; n.a.]	24 / 63 (38,1)	372 [211; n.a.]
Asiatisch	1 / 3 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [133; n.a.]	3 / 7 (42,9)	651 [133; n.a.]
Andere	0 / 1 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 3 (66,7)	252 [43; 252]	2 / 5 (40,0)	252 [43; 252]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 21 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	17 / 41 (41,5)	372 [211; n.a.]	29 / 75 (38,7)	372 [211; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 18 (38,9)	n.a. [85; n.a.]	16 / 37 (43,2)	651 [211; n.a.]	28 / 67 (41,8)	372 [209; n.a.]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [211; n.a.]	1 / 8 (12,5)	n.a. [211; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	5 / 9 (55,6)	64 [43; n.a.]	4 / 16 (25,0)	n.a. [372; n.a.]	10 / 30 (33,3)	n.a. [169; n.a.]



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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Nicht-Raucher	2 / 12 (16,7)	n.a. [336; n.a.]	13 / 25 (52,0)	252 [133; n.a.]	19 / 45 (42,2)	336 [211; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	7 / 21 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	17 / 41 (41,5)	372 [211; n.a.]	29 / 75 (38,7)	372 [211; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	5 / 7 (71,4)	211 [85; n.a.]	8 / 14 (57,1)	211 [85; n.a.]
Nein	5 / 16 (31,3)	n.a. [336; n.a.]	12 / 34 (35,3)	651 [169; n.a.]	21 / 61 (34,4)	651 [259; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 14 (21,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 23 (39,1)	252 [85; n.a.]	14 / 43 (32,6)	n.a. [211; n.a.]
Nein	4 / 7 (57,1)	336 [43; 336]	8 / 18 (44,4)	651 [169; n.a.]	15 / 32 (46,9)	336 [133; 651]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	17 / 41 (41,5)	372 [211; n.a.]	22 / 54 (40,7)	259 [209; n.a.]
Nein	7 / 21 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	n.z.	n.z.	7 / 21 (33,3)	n.a. [85; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 8 (25,0)	n.a. [43; n.a.]	6 / 18 (33,3)	n.a. [85; n.a.]	9 / 31 (29,0)	n.a. [211; n.a.]
Nein	1 / 6 (16,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 5 (60,0)	211 [43; 252]	5 / 12 (41,7)	252 [209; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	2 / 7 (28,6)	n.a. [43; n.a.]	6 / 17 (35,3)	n.a. [85; n.a.]	9 / 29 (31,0)	n.a. [85; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 6 (50,0)	211 [43; 252]	5 / 14 (35,7)	n.a. [209; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar n.z.: nicht zutreffend						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
<p>a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.</p> <p>Quelle: [86]</p>						

## j. Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 – Wunder Mund

Tabelle 4-178: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des wunden Mundes erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 9 (11,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 19 (21,1)	n.a. [211; n.a.]	7 / 34 (20,6)	n.a. [n.a.; n.a.]
Weiblich	1 / 13 (7,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 23 (39,1)	671 [223; 671]	11 / 45 (24,4)	671 [505; 671]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	2 / 19 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	9 / 35 (25,7)	671 [505; n.a.]	13 / 64 (20,3)	671 [671; n.a.]
≥ 65 Jahre	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 7 (57,1)	141 [128; n.a.]	5 / 15 (33,3)	n.a. [128; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	2 / 17 (11,8)	n.a. [n.a.; n.a.]	11 / 35 (31,4)	671 [338; n.a.]	16 / 66 (24,2)	671 [505; n.a.]
Asiatisch	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [85; n.a.]	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [223; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [223; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	13 / 42 (31,0)	671 [338; n.a.]	18 / 79 (22,8)	n.a. [671; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	2 / 19 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	13 / 38 (34,2)	671 [338; n.a.]	18 / 71 (25,4)	n.a. [505; n.a.]
2	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	0 / 9	n.a.	6 / 17	n.a.	9 / 32	n.a.

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

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations-chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(0,0)	[n.a.; n.a.]	(35,3)	[128; n.a.]	(28,1)	[166; n.a.]
Nicht-Raucher	2 / 13 (15,4)	n.a. [n.a.; n.a.]	7 / 25 (28,0)	671 [505; n.a.]	9 / 47 (19,1)	671 [671; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	13 / 42 (31,0)	671 [338; n.a.]	18 / 79 (22,8)	n.a. [671; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	0 / 5 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 7 (42,9)	671 [505; 671]	3 / 14 (21,4)	671 [n.a.; n.a.]
Nein	2 / 17 (11,8)	n.a. [253; n.a.]	10 / 35 (28,6)	n.a. [217; n.a.]	15 / 65 (23,1)	n.a. [498; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 15 (6,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 24 (20,8)	671 [505; n.a.]	9 / 47 (19,1)	671 [671; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [n.a.; n.a.]	8 / 18 (44,4)	223 [128; n.a.]	9 / 32 (28,1)	n.a. [217; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	13 / 42 (31,0)	671 [338; n.a.]	16 / 57 (28,1)	671 [498; n.a.]
Nein	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.z.	n.z.	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 8 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 19 (21,1)	671 [671; n.a.]	7 / 33 (21,2)	671 [671; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [253; n.a.]	1 / 5 (20,0)	505 [n.a.; n.a.]	2 / 14 (14,3)	n.a. [505; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	0 / 7 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	4 / 18 (22,2)	671 [671; n.a.]	7 / 31 (22,6)	671 [671; n.a.]
Nein	1 / 8 (12,5)	n.a. [253; n.a.]	1 / 6 (16,7)	505 [n.a.; n.a.]	2 / 16 (12,5)	n.a. [505; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

#### **4.3.2.3.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### **4.3.2.3.3.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 Zeit bis zur Verschlechterung – weitere Untersuchungen**

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 wurde lediglich in der Studie NP28761 erhoben. In dieser Studie gab es keinen Patienten der in die Kategorie „aktiver Raucher“ fiel. Infolgedessen können für die Subgruppe „Raucherstatus“ nur die Subgruppenmerkmale „Ex-Raucher“ und „Nicht-Raucher“ in den nachfolgenden Tabellen dargestellt werden.

## a. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität

Tabelle 4-179: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands/Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	n.a. [43; n.a.]	6 / 19 (31,6)	651 [168; n.a.]	9 / 34 (26,5)	651 [334; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	309 [155; n.a.]	10 / 23 (43,5)	666 [79; n.a.]	18 / 45 (40,0)	666 [204; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 19 (36,8)	309 [208; n.a.]	13 / 35 (37,1)	651 [344; n.a.]	23 / 64 (35,9)	651 [309; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [43; n.a.]	4 / 15 (26,7)	n.a. [127; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 17 (35,3)	n.a. [155; n.a.]	11 / 35 (31,4)	666 [127; n.a.]	20 / 66 (30,3)	666 [334; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	208 [131; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [344; 651]	4 / 7 (57,1)	651 [208; 651]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	3 / 3 (100)	88 [43; 168]	3 / 6 (50,0)	168 [88; 168]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	309 [155; n.a.]	16 / 42 (38,1)	651 [168; n.a.]	27 / 79 (34,2)	651 [309; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 19 (36,8)	294 [155; n.a.]	16 / 38 (42,1)	651 [127; n.a.]	26 / 71 (36,6)	651 [294; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [309; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 8 (12,5)	n.a. [309; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	4 / 9	127	4 / 17	666	10 / 32	666

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
Raucher	(44,4)	[43; n.a.]	(23,5)	[666; n.a.]	(31,3)	[208; n.a.]
Nicht-Raucher	4 / 13 (30,8)	n.a. [294; n.a.]	12 / 25 (48,0)	344 [127; n.a.]	17 / 47 (36,2)	651 [294; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	309 [155; n.a.]	16 / 42 (38,1)	651 [168; n.a.]	27 / 79 (34,2)	651 [309; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 5 (60,0)	169,5 [43; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [168; n.a.]	7 / 14 (50,0)	276 [168; n.a.]
Nein	5 / 17 (29,4)	n.a. [294; n.a.]	13 / 35 (37,1)	651 [127; n.a.]	20 / 65 (30,8)	651 [334; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 15 (40,0)	309 [208; n.a.]	7 / 24 (29,2)	n.a. [344; n.a.]	16 / 47 (34,0)	n.a. [294; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [155; n.a.]	9 / 18 (50,0)	651 [88; 666]	11 / 32 (34,4)	651 [155; 666]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	16 / 42 (38,1)	651 [168; n.a.]	19 / 57 (33,3)	651 [334; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	309 [155; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	309 [155; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	294 [127; n.a.]	5 / 19 (26,3)	n.a. [344; n.a.]	11 / 33 (33,3)	n.a. [309; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [131; n.a.]	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	5 / 14 (35,7)	n.a. [168; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	294 [127; n.a.]	5 / 18 (27,8)	n.a. [344; n.a.]	10 / 31 (32,3)	n.a. [294; n.a.]
Nein	3 / 8 (37,5)	n.a. [208; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	6 / 16 (37,5)	n.a. [169; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						



Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## b. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Körperliche Funktion

Tabelle 4-180: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	5 / 9 (55,6)	85 [43; 378]	9 / 19 (47,4)	512 [90; n.a.]	15 / 34 (44,1)	464 [90; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	288 [127; n.a.]	9 / 23 (39,1)	n.a. [127; n.a.]	16 / 45 (35,6)	n.a. [170; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	9 / 19 (47,4)	288 [127; n.a.]	16 / 35 (45,7)	512 [90; n.a.]	26 / 64 (40,6)	512 [288; n.a.]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	43 [n.a.; n.a.]	2 / 7 (28,6)	170 [170; n.a.]	5 / 15 (33,3)	n.a. [127; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	9 / 17 (52,9)	221,5 [43; n.a.]	15 / 35 (42,9)	455 [127; n.a.]	26 / 66 (39,4)	464 [155; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	85 [84; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [512; 651]	4 / 7 (57,1)	512 [85; 651]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [88; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [88; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	11 / 22 (50,0)	288 [84; n.a.]	18 / 42 (42,9)	512 [127; n.a.]	31 / 79 (39,2)	512 [288; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 19 (52,6)	288 [85; n.a.]	18 / 38 (47,4)	464 [127; n.a.]	30 / 71 (42,3)	512 [170; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	0 / 4 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 8 (12,5)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	3 / 9	127	6 / 17	n.a.	10 / 32	n.a.

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Raucher	(33,3)	[43; n.a.]	(35,3)	[127; n.a.]	(31,3)	[127; n.a.]
Nicht-Raucher	8 / 13 (61,5)	288 [84; n.a.]	12 / 25 (48,0)	464 [88; n.a.]	21 / 47 (44,7)	464 [155; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	11 / 22 (50,0)	288 [84; n.a.]	18 / 42 (42,9)	512 [127; n.a.]	31 / 79 (39,2)	512 [288; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	4 / 7 (57,1)	512 [43; n.a.]	7 / 14 (50)	319,5 [43; n.a.]
Nein	9 / 17 (52,9)	155 [85; n.a.]	14 / 35 (40,0)	651 [127; n.a.]	24 / 65 (36,9)	651 [288; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	7 / 15 (46,7)	288 [43; n.a.]	10 / 24 (41,7)	464 [127; n.a.]	18 / 47 (38,3)	512 [288; n.a.]
Nein	4 / 7 (57,1)	155 [85; 378]	8 / 18 (44,4)	651 [88; n.a.]	13 / 32 (40,6)	651 [127; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	18 / 42 (42,9)	512 [127; n.a.]	20 / 57 (35,1)	651 [455; n.a.]
Nein	11 / 22 (50,0)	288 [84; n.a.]	n.z.	n.z.	11 / 22 (50)	288 [84; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	127 [43; n.a.]	9 / 19 (47,4)	464 [90; n.a.]	13 / 33 (39,4)	512 [127; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	288 [84; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	5 / 14 (35,7)	n.a. [84; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	127 [43; n.a.]	9 / 18 (50,0)	464 [90; n.a.]	12 / 31 (38,7)	512 [127; n.a.]
Nein	4 / 8 (50,0)	288 [43; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [43; n.a.]	6 / 16 (37,5)	n.a. [84; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

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

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

## c. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Rollenfunktion

Tabelle 4-181: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 9 (22,2)	n.a. [43; n.a.]	10 / 19 (52,6)	420 [127; 651]	13 / 34 (38,2)	512 [169; n.a.]
Weiblich	6 / 13 (46,2)	288 [127; n.a.]	9 / 23 (39,1)	n.a. [127; n.a.]	19 / 45 (42,2)	374 [127; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 19 (36,8)	288 [127; n.a.]	16 / 35 (45,7)	464 [127; n.a.]	27 / 64 (42,2)	455 [183; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [85; n.a.]	5 / 15 (33,3)	n.a. [92; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	6 / 17 (35,3)	n.a. [126; n.a.]	15 / 35 (42,9)	455 [127; n.a.]	25 / 66 (37,9)	464 [169; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	131 [43; n.a.]	2 / 4 (50,0)	651 [512; 651]	4 / 7 (57,1)	512 [131; 651]
Andere	0 / 2 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 3 (66,7)	420 [43; 420]	3 / 6 (50)	420 [92; 420]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 22 (36,4)	n.a. [127; n.a.]	19 / 42 (45,2)	464 [127; n.a.]	32 / 79 (40,5)	464 [183; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 19 (36,8)	288 [127; n.a.]	19 / 38 (50,0)	455 [127; 651]	30 / 71 (42,3)	455 [183; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	0 / 4 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 8 (25,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	3 / 9 (33,3)	127 [55; n.a.]	7 / 17 (41,2)	n.a. [127; n.a.]	12 / 32 (37,5)	n.a. [127; n.a.]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Nicht-Raucher	5 / 13 (38,5)	n.a. [131; n.a.]	12 / 25 (48,0)	464 [127; 651]	20 / 47 (42,6)	464 [288; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	8 / 22 (36,4)	n.a. [127; n.a.]	19 / 42 (45,2)	464 [127; n.a.]	32 / 79 (40,5)	464 [183; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	5 / 7 (71,4)	420 [85; n.a.]	8 / 14 (57,1)	275,5 [127; n.a.]
Nein	6 / 17 (35,3)	n.a. [126; n.a.]	14 / 35 (40,0)	464 [127; n.a.]	24 / 65 (36,9)	651 [288; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	6 / 15 (40,0)	288 [127; n.a.]	9 / 24 (37,5)	512 [420; n.a.]	18 / 47 (38,3)	464 [288; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [55; n.a.]	10 / 18 (55,6)	169 [127; n.a.]	14 / 32 (43,8)	651 [127; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	19 / 42 (45,2)	464 [127; n.a.]	24 / 57 (42,1)	464 [183; n.a.]
Nein	8 / 22 (36,4)	n.a. [127; n.a.]	n.z.	n.z.	8 / 22 (36,4)	n.a. [127; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	127 [43; n.a.]	7 / 19 (36,8)	512 [455; n.a.]	13 / 33 (39,4)	464 [183; n.a.]
Nein	2 / 7 (28,6)	n.a. [288; n.a.]	2 / 5 (40,0)	420 [85; 420]	5 / 14 (35,7)	420 [131; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	127 [126; n.a.]	7 / 18 (38,9)	512 [455; n.a.]	12 / 31 (38,7)	464 [183; n.a.]
Nein	3 / 8 (37,5)	288 [131; n.a.]	2 / 6 (33,3)	420 [85; 420]	6 / 16 (37,5)	420 [131; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar n.z.: nicht zutreffend						

---

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

---

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
<p>a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.</p> <p>Quelle: [86]</p>						

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

## d. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Emotionale Funktion

Tabelle 4-182: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 9 (44,4)	233 [43; 233]	6 / 19 (31,6)	n.a. [344; n.a.]	11 / 34 (32,4)	587 [344; n.a.]
Weiblich	3 / 13 (23,1)	n.a. [334; n.a.]	10 / 23 (43,5)	456 [211; n.a.]	14 / 45 (31,1)	624 [374; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 19 (31,6)	n.a. [233; n.a.]	14 / 35 (40,0)	587 [211; n.a.]	22 / 64 (34,4)	624 [374; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 7 (28,6)	338 [338; n.a.]	3 / 15 (20,0)	n.a. [338; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	7 / 17 (41,2)	334 [126; n.a.]	12 / 35 (34,3)	624 [338; n.a.]	21 / 66 (31,8)	624 [374; n.a.]
Asiatisch	0 / 3 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 4 (50,0)	n.a. [127; n.a.]	2 / 7 (28,6)	n.a. [344; n.a.]
Andere	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	2 / 3 (66,7)	88 [43; n.a.]	2 / 6 (33,3)	n.a. [88; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 22 (31,8)	n.a. [233; n.a.]	16 / 42 (38,1)	587 [338; n.a.]	25 / 79 (31,6)	624 [374; n.a.]
West-europa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 19 (31,6)	n.a. [233; n.a.]	14 / 38 (36,8)	624 [338; n.a.]	22 / 71 (31)	n.a. [374; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 4 (50,0)	587 [42; 587]	3 / 8 (37,5)	587 [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-	2 / 9	n.a.	6 / 17	n.a.	9 / 32	n.a.



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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
Raucher	(22,2)	[43; n.a.]	(35,3)	[127; n.a.]	(28,1)	[418; n.a.]
Nicht-Raucher	5 / 13 (38,5)	n.a. [155; n.a.]	10 / 25 (40,0)	587 [338; n.a.]	16 / 47 (34)	624 [344; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	7 / 22 (31,8)	n.a. [233; n.a.]	16 / 42 (38,1)	587 [338; n.a.]	25 / 79 (31,6)	624 [374; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	1 / 5 (20,0)	n.a. [43; n.a.]	4 / 7 (57,1)	587 [344; n.a.]	5 / 14 (35,7)	624 [344; n.a.]
Nein	6 / 17 (35,3)	334 [155; n.a.]	12 / 35 (34,3)	n.a. [178; n.a.]	20 / 65 (30,8)	n.a. [338; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	4 / 15 (26,7)	n.a. [233; n.a.]	8 / 24 (33,3)	624 [344; n.a.]	14 / 47 (29,8)	624 [374; n.a.]
Nein	3 / 7 (42,9)	155 [126; n.a.]	8 / 18 (44,4)	456 [88; n.a.]	11 / 32 (34,4)	n.a. [178; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	16 / 42 (38,1)	587 [338; n.a.]	18 / 57 (31,6)	624 [418; n.a.]
Nein	7 / 22 (31,8)	n.a. [233; n.a.]	n.z.	n.z.	7 / 22 (31,8)	n.a. [233; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50)	233 [43; n.a.]	7 / 19 (36,8)	624 [344; n.a.]	13 / 33 (39,4)	587 [334; n.a.]
Nein	0 / 7 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 5 (20,0)	n.a. [211; n.a.]	1 / 14 (7,1)	n.a. [n.a.; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	334 [233; n.a.]	7 / 18 (38,9)	624 [344; n.a.]	12 / 31 (38,7)	587 [344; n.a.]
Nein	1 / 8 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 6 (16,7)	n.a. [211; n.a.]	2 / 16 (12,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar						

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

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
n.z.: nicht zutreffend						
a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761						
c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.						
Quelle: [86]						

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

## e. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Kognitive Funktion

Tabelle 4-183: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	6 / 9 (66,7)	43 [43; 233]	10 / 19 (52,6)	169 [85; n.a.]	19 / 34 (55,9)	169 [48; 512]
Weiblich	8 / 13 (61,5)	252 [155; 617]	14 / 23 (60,9)	260 [119; 463]	27 / 45 (60)	260 [169; 427]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 19 (63,2)	233 [43; 617]	21 / 35 (60,0)	211 [119; 463]	38 / 64 (59,4)	233 [155; 385]
≥ 65 Jahre	2 / 3 (66,7)	43 [n.a.; n.a.]	3 / 7 (42,9)	301 [43; 301]	8 / 15 (53,3)	301 [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	10 / 17 (58,8)	233 [43; 617]	18 / 35 (51,4)	260 [168; n.a.]	35 / 66 (53)	252 [168; 456]
Asiatisch	3 / 3 (100)	208 [43; 427]	3 / 4 (75,0)	448,5 [85; n.a.]	6 / 7 (85,7)	385 [85; 512]
Andere	1 / 2 (50,0)	n.a. [43; n.a.]	3 / 3 (100)	43 [40; 88]	5 / 6 (83,3)	65,5 [43; 92]
<b>Geographische Region</b>						
USA	14 / 22 (63,6)	208 [43; 427]	24 / 42 (57,1)	260 [127; 463]	46 / 79 (58,2)	251 [155; 378]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	13 / 19 (68,4)	208 [43; 427]	22 / 38 (57,9)	260 [127; 463]	42 / 71 (59,2)	251 [168; 378]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	2 / 4 (50,0)	85 [42; n.a.]	4 / 8 (50,0)	64 [42; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	4 / 9 (44,4)	208 [43; n.a.]	8 / 17 (47,1)	301 [119; n.a.]	16 / 32 (50,0)	251 [92; 456]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Nicht-Raucher	10 / 13 (76,9)	233 [43; 617]	16 / 25 (64,0)	169 [88; 463]	30 / 47 (63,8)	233 [155; 385]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	14 / 22 (63,6)	208 [43; 427]	24 / 42 (57,1)	260 [127; 463]	46 / 79 (58,2)	251 [155; 378]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	3 / 5 (60,0)	317,5 [43; n.a.]	6 / 7 (85,7)	169 [85; 512]	10 / 14 (71,4)	188,5 [85; 463]
Nein	11 / 17 (64,7)	155 [43; 617]	18 / 35 (51,4)	260 [119; n.a.]	36 / 65 (55,4)	252 [127; 378]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	10 / 15 (66,7)	233 [43; 617]	15 / 24 (62,5)	169 [85; 463]	29 / 47 (61,7)	233 [168; 456]
Nein	4 / 7 (57,1)	99 [43; n.a.]	9 / 18 (50,0)	330 [88; n.a.]	17 / 32 (53,1)	301 [88; 385]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	24 / 42 (57,1)	260 [127; 463]	32 / 57 (56,1)	260 [168; 456]
Nein	14 / 22 (63,6)	208 [43; 427]	n.z.	n.z.	14 / 22 (63,6)	208 [43; 427]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	5 / 8 (62,5)	233 [43; n.a.]	12 / 19 (63,2)	169 [85; 512]	20 / 33 (60,6)	211 [85; 463]
Nein	5 / 7 (71,4)	427 [43; 617]	3 / 5 (60,0)	168 [40; 260]	9 / 14 (64,3)	260 [43; 617]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 7 (57,1)	233 [43; n.a.]	12 / 18 (66,7)	169 [85; 512]	19 / 31 (61,3)	233 [119; 463]
Nein	6 / 8 (75,0)	208 [43; 617]	3 / 6 (50,0)	168 [40; 260]	10 / 16 (62,5)	208 [43; 617]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar n.z.: nicht zutreffend						

---

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

---

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
<p>a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.</p> <p>Quelle: [86]</p>						

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

## f. Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC-QLQ-C30 - Soziale Funktion

Tabelle 4-184: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
<b>Studie NP28761</b>						
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	5 / 9 (55,6)	43 [43; n.a.]	5 / 19 (26,3)	651 [168; n.a.]	12 / 34 (35,3)	651 [168; n.a.]
Weiblich	5 / 13 (38,5)	n.a. [155; n.a.]	10 / 23 (43,5)	n.a. [85; n.a.]	18 / 45 (40,0)	n.a. [169; n.a.]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	9 / 19 (47,4)	208 [82; n.a.]	12 / 35 (34,3)	n.a. [259; n.a.]	24 / 64 (37,5)	651 [251; n.a.]
≥ 65 Jahre	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [43; n.a.]	6 / 15 (40,0)	n.a. [43; n.a.]
<b>Ethnische Zugehörigkeit (Rasse)</b>						
Kaukasisch	8 / 17 (47,1)	155 [55; n.a.]	13 / 35 (37,1)	n.a. [127; n.a.]	25 / 66 (37,9)	n.a. [169; n.a.]
Asiatisch	2 / 3 (66,7)	208 [43; n.a.]	1 / 4 (25,0)	n.a. [651; n.a.]	3 / 7 (42,9)	651 [208; n.a.]
Andere	0 / 2 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 3 (33,3)	n.a. [168; n.a.]	2 / 6 (33,3)	168 [92; n.a.]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 22 (45,5)	208 [55; n.a.]	15 / 42 (35,7)	n.a. [259; n.a.]	30 / 79 (38,0)	651 [251; n.a.]
Westeuropa	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Asien	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Andere	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	9 / 19 (47,4)	208 [82; n.a.]	15 / 38 (39,5)	651 [168; n.a.]	29 / 71 (40,8)	651 [208; n.a.]
2	1 / 3 (33,3)	n.a. [43; n.a.]	0 / 4 (0)	n.a. [n.a.; n.a.]	1 / 8 (12,5)	n.a. [43; n.a.]
<b>Raucherstatus</b>						
Ex-Raucher	5 / 9 (55,6)	127 [43; n.a.]	7 / 17 (41,2)	n.a. [49; n.a.]	15 / 32 (46,9)	208 [55; n.a.]

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

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie NP28761	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Tagen [95 %-KI]
Nicht-Raucher	5 / 13 (38,5)	n.a. [82; n.a.]	8 / 25 (32,0)	n.a. [259; n.a.]	15 / 47 (31,9)	n.a. [413; n.a.]
<b>Patienten mit ALK-Translokation bestimmt durch FDA validierten Test</b>						
Ja	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Nein	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
Fehlt	10 / 22 (45,5)	208 [55; n.a.]	15 / 42 (35,7)	n.a. [259; n.a.]	30 / 79 (38,0)	651 [251; n.a.]
<b>Messbare ZNS-Läsionen zu Studienbeginn</b>						
Ja	2 / 5 (40,0)	n.a. [43; n.a.]	3 / 7 (42,9)	n.a. [127; n.a.]	6 / 14 (42,9)	n.a. [168; n.a.]
Nein	8 / 17 (47,1)	155 [55; n.a.]	12 / 35 (34,3)	651 [259; n.a.]	24 / 65 (36,9)	651 [259; n.a.]
<b>Hirnmetastasen zu Studienbeginn</b>						
Ja	5 / 15 (33,3)	n.a. [127; n.a.]	8 / 24 (33,3)	n.a. [168; n.a.]	16 / 47 (34)	n.a. [208; n.a.]
Nein	5 / 7 (71,4)	49 [43; 155]	7 / 18 (38,9)	651 [85; n.a.]	14 / 32 (43,8)	295 [92; n.a.]
<b>Vorherige Chemotherapie</b>						
Ja	n.z.	n.z.	15 / 42 (35,7)	n.a. [259; n.a.]	20 / 57 (35,1)	651 [259; n.a.]
Nein	10 / 22 (45,5)	208 [55; n.a.]	n.z.	n.z.	10 / 22 (45,5)	208 [55; n.a.]
<b>Vorherige Strahlentherapie bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	4 / 8 (50,0)	127 [43; n.a.]	5 / 19 (26,3)	n.a. [413; n.a.]	11 / 33 (33,3)	n.a. [127; n.a.]
Nein	1 / 7 (14,3)	n.a. [208; n.a.]	3 / 5 (60,0)	168 [43; n.a.]	5 / 14 (35,7)	n.a. [169; n.a.]
<b>Vorherige Bestrahlung des Gehirns bei Patienten mit Hirnmetastasen</b>						
Ja	3 / 7 (42,9)	127 [82; n.a.]	5 / 18 (27,8)	n.a. [413; n.a.]	10 / 31 (32,3)	n.a. [251; n.a.]
Nein	2 / 8 (25,0)	n.a. [208; n.a.]	3 / 6 (50,0)	168 [43; n.a.]	6 / 16 (37,5)	n.a. [168; n.a.]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse n.a.: nicht auswertbar n.z.: nicht zutreffend						

---

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

---

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie NP28761</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Tagen [95 %-KI]</b>
<p>a: Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>b: Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, Darstellung der Studie NP28761</p> <p>c: Population aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vortherapie nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt, Darstellung der Studie NP28761.</p> <p>Quelle: [86]</p>						



**4.3.2.3.3.2.4 Verträglichkeit****4.3.2.3.3.2.4.1 Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) - weitere Untersuchungen**

## a. Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-185: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	22 / 22	100 [85,13; 100]	66 / 66	100 [94,50; 100]	100 / 100	100 [96,30; 100]
Weiblich	29 / 29	100 [88,3; 100]	82 / 83	98,8 [93,49; 99,79]	124 / 125	99,20 [95,61; 99,86]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	44 / 44	100 [91,97; 100]	131 / 132	99,24 [95,83; 99,87]	194 / 195	99,49 [97,15; 99,91]
≥ 65 Jahre	7 / 7	100 [64,57; 100]	17 / 17	100 [81,57; 100]	30 / 30	100 [88,65; 100]
<b>Geographische Region</b>						
USA	32 / 32	100 [89,28; 100]	58 / 58	100 [93,79; 100]	110 / 110	100 [96,63; 100]
West-europa	11 / 11	100 [74,12; 100]	61 / 62	98,39 [91,41; 99,71]	77 / 78	98,72 [93,09; 99,77]
Asien	5 / 5	100 [56,55; 100]	24 / 24	100 [86,2; 100]	29 / 29	100 [88,3; 100]
Andere	3 / 3	100 [43,85; 100]	5 / 5	100 [56,55; 100]	8 / 8	100 [67,56; 100]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	44 / 44	100 [91,97; 100]	135 / 136	99,26 [95,95; 99,87]	202 / 203	99,51 [97,26; 99,91]
2	7 / 7	100 [64,57; 100]	13 / 13	100 [77,19; 100]	22 / 22	100 [85,13; 100]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											

b. Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)  $\geq$  Grad 3 - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-186: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)  $\geq$  Grad 3, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	8 / 22	36,36 [19,73; 57,05]	28 / 66	42,42 [31,24; 54,44]	42 / 100	42,00 [32,8; 51,79]
Weiblich	5 / 29	17,24 [7,6; 34,55]	40 / 83	48,19 [37,76; 58,78]	49 / 125	39,20 [31,09; 47,96]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	11 / 44	25,00 [14,57; 39,44]	57 / 132	43,18 [35,04; 51,71]	76 / 195	38,97 [32,41; 45,97]
$\geq$ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	11 / 17	64,71 [41,30; 82,69]	15 / 30	50,00 [33,15; 66,85]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 32	21,88 [11,02; 38,75]	27 / 58	46,55 [34,33; 59,2]	42 / 110	38,18 [29,65; 47,51]
Westeuropa	3 / 11	27,27 [9,75; 56,56]	27 / 62	43,55 [31,94; 55,91]	32 / 78	41,03 [30,78; 52,11]
Asien	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	11 / 24	45,83 [27,89; 64,93]	14 / 29	48,28 [31,39; 65,57]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	3 / 8	37,50 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	60 / 136	44,12 [36,05; 52,51]	78 / 203	38,42 [32,01; 45,27]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	8 / 13	61,54 [35,52; 82,29]	13 / 22	59,09 [38,73; 76,74]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>
<p>Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>			

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

## c. Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3 - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-187: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 3, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	7 / 22	31,82 [16,36; 52,68]	21 / 66	31,82 [21,85; 43,79]	33 / 100	33,00 [24,56; 42,69]
Weiblich	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]	32 / 83	38,55 [28,81; 49,31]	41 / 125	32,80 [25,19; 41,44]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	47 / 132	35,61 [27,95; 44,08]	64 / 195	32,82 [26,62; 39,69]
≥ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	6 / 17	35,29 [17,31; 58,70]	10 / 30	33,33 [19,23; 51,22]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 32	21,88 [11,02; 38,75]	21 / 58	36,21 [25,05; 49,07]	36 / 110	32,73 [24,67; 41,95]
West-europa	3 / 11	27,27 [9,75; 56,56]	19 / 62	30,65 [20,58; 42,97]	23 / 78	29,49 [20,52; 40,38]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	10 / 24	41,67 [24,47; 61,17]	12 / 29	41,38 [25,51; 59,26]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	3 / 8	37,50 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	9 / 44	20,45 [11,15; 34,50]	49 / 136	36,03 [28,45; 44,38]	65 / 203	32,02 [25,99; 38,72]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	4 / 13	30,77 [12,68; 57,36]	9 / 22	40,91 [23,26; 61,72]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>men, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											

## d. Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4 - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-188: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 4, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N		Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N		Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	
	Rate [95 %-KI]		Rate [95 %-KI]		Rate [95 %-KI]	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]	4 / 66	6,06 [2,38; 14,57]	5 / 100	5,00 [2,15; 11,18]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,70]	5 / 83	6,02 [2,60; 13,34]	5 / 125	4,00 [1,72; 9,02]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	1 / 44	2,27 [0,40; 11,81]	7 / 132	5,30 [2,59; 10,54]	8 / 195	4,10 [2,09; 7,89]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	4 / 58	6,90 [2,71; 16,43]	4 / 110	3,64 [1,42; 8,98]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	4 / 78	5,13 [2,01; 12,46]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 24	4,17 [0,74; 20,24]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	1 / 44	2,27 [0,40; 11,81]	8 / 136	5,88 [3,01; 11,18]	9 / 203	4,43 [2,35; 8,21]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,8]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>men, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											



## e. Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 5 - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-189: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE) Grad 5, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]	3 / 66	4,55 [1,56; 12,53]	4 / 100	4,00 [1,57; 9,84]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,70]	3 / 83	3,61 [1,24; 10,10]	3 / 125	2,40 [0,82; 6,82]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	3 / 132	2,27 [0,78; 6,47]	4 / 195	2,05 [0,8; 5,15]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	3 / 17	17,65 [6,19; 41,03]	3 / 30	10,00 [3,46; 25,62]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	2 / 58	3,45 [0,95; 11,73]	2 / 110	1,82 [0,5; 6,39]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	5 / 78	6,41 [2,77; 14,14]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 24	0,00 [0,00; 13,8]	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	3 / 136	2,21 [0,75; 6,28]	4 / 203	1,97 [0,77; 4,96]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]
<p>men, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>			

f. Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) -  
weitere Untersuchungen

Tabelle 4-190: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) , aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	17 / 66	25,76 [16,75; 37,43]	24 / 100	24,00 [16,69; 33,23]
Weiblich	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]	19 / 83	22,89 [15,17; 33,01]	22 / 125	17,60 [11,92; 25,21]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 44	13,64 [6,4; 26,71]	29 / 132	21,97 [15,75; 29,77]	39 / 195	20,00 [14,99; 26,17]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0 [0; 35,43]	7 / 17	41,18 [21,61; 63,99]	7 / 30	23,33 [11,79; 40,93]
<b>Geographische Region</b>						
USA	3 / 32	9,38 [3,24; 24,22]	14 / 58	24,14 [14,96; 36,53]	19 / 110	17,27 [11,35; 25,41]
West- europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,7]	17 / 62	27,42 [17,88; 39,59]	21 / 78	26,92 [18,34; 37,68]
Asien	1 / 5	20 [3,62; 62,45]	3 / 24	12,50 [4,34; 31]	4 / 29	13,79 [5,50; 30,56]
Andere	0 / 3	0 [0; 56,15]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	2 / 8	25,00 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	30 / 136	22,06 [15,91; 29,74]	38 / 203	18,72 [13,95; 24,65]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	6 / 13	46,15 [23,21; 70,86]	8 / 22	36,36 [19,73; 57,05]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>

b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

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

g. Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE) - weitere Untersuchungen

Tabelle 4-191: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Behandlungsabbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE) , aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]	2 / 66	3,03 [0,83; 10,39]	7 / 100	7,00 [3,43; 13,75]
Weiblich	0 / 29	0 [0; 11,70]	7 / 83	8,43 [4,15; 16,40]	7 / 125	5,60 [2,74; 11,11]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	5 / 132	3,79 [1,63; 8,56]	9 / 195	4,62 [2,45; 8,54]
≥ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	4 / 17	23,53 [9,56; 47,26]	5 / 30	16,67 [7,34; 33,56]
<b>Geographische Region</b>						
USA	1 / 32	3,13 [0,55; 15,74]	2 / 58	3,45 [0,95; 11,73]	3 / 110	2,73 [0,93; 7,71]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,7]	7 / 62	11,29 [5,58; 21,52]	9 / 78	11,54 [6,19; 20,5]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	0 / 24	0 [0,00; 13,8]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0 [0; 56,15]	0 / 5	0 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	7 / 136	5,15 [2,52; 10,24]	12 / 203	5,91 [3,41; 10,05]
2	0 / 7	0 [0; 35,43]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.					
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.					
Quelle: [86]					

#### 4.3.2.3.3.2.4.2 Patienten mit ausgewählten unerwünschten Ereignissen (AESI) – weitere Untersuchungen

a. Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-192: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	14 / 22	63,64 [42,95; 80,27]	42 / 66	63,64 [51,58; 74,19]	65 / 100	65,00 [55,25; 73,64]
Weiblich	21 / 29	72,41 [54,28; 85,3]	57 / 83	68,67 [58,06; 77,64]	86 / 125	68,80 [60,22; 76,26]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	31 / 44	70,45 [55,78; 81,84]	88 / 132	66,67 [58,25; 74,14]	131 / 195	67,18 [60,31; 73,38]
≥ 65 Jahre	4 / 7	57,14 [25,05; 84,18]	11 / 17	64,71 [41,3; 82,69]	20 / 30	66,67 [48,78; 80,77]
<b>Geographische Region</b>						
USA	22 / 32	68,75 [51,43; 82,05]	35 / 58	60,34 [47,49; 71,91]	72 / 110	65,45 [56,18; 73,68]
West-europa	8 / 11	72,73 [43,44; 90,25]	44 / 62	70,97 [58,71; 80,78]	54 / 78	69,23 [58,29; 78,37]
Asien	4 / 5	80,00 [37,55; 96,38]	18 / 24	75,00 [55,1; 88]	22 / 29	75,86 [57,89; 87,78]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	3 / 8	37,50 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	30 / 44	68,18 [53,44; 80]	90 / 136	66,18 [57,88; 73,59]	135 / 203	66,50 [59,76; 72,64]
2	5 / 7	71,43 [35,89; 91,78]	9 / 13	69,23 [42,37; 87,32]	16 / 22	72,73 [51,85; 86,85]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]
<p>Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. Quelle: [86]</p>			



Tabelle 4-193: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen Grad  $\geq 3$  (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]		Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]		Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N Rate [95 %-KI]	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]	1 / 66	1,52 [0,27; 8,10]	2 / 100	2,00 [0,55; 7,00]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]	7 / 83	8,43 [4,15; 16,40]	8 / 125	6,40 [3,28; 12,12]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	1 / 44	2,27 [0,40; 11,81]	6 / 132	4,55 [2,10; 9,56]	8 / 195	4,10 [2,09; 7,89]
$\geq 65$ Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	2 / 58	3,45 [0,95; 11,73]	3 / 110	2,73 [0,93; 7,71]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	5 / 78	6,41 [2,77; 14,14]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 24	4,17 [0,74; 20,24]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	1 / 44	2,27 [0,40; 11,81]	7 / 136	5,15 [2,52; 10,24]	9 / 203	4,43 [2,35; 8,21]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit</b> <b>Rate</b> <b>Ereignis</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>n/N</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit</b> <b>Rate</b> <b>Ereignis</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>n/N</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit</b> <b>Rate</b> <b>Ereignis</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>n/N</b>
<p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>			

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

Tabelle 4-194: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Obstipation (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	10 / 22	45,45 [26,92; 65,34]	25 / 66	37,88 [27,15; 49,94]	43 / 100	43,00 [33,73; 52,78]
Weiblich	12 / 29	41,38 [25,51; 59,26]	25 / 83	30,12 [21,31; 40,69]	42 / 125	33,60 [25,92; 42,26]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	20 / 44	45,45 [31,71; 59,93]	45 / 132	34,09 [26,56; 42,52]	73 / 195	37,44 [30,95; 44,41]
$\geq$ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	12 / 30	40,00 [24,59; 57,68]
<b>Geographische Region</b>						
USA	14 / 32	43,75 [28,17; 60,67]	17 / 58	29,31 [19,18; 42,01]	42 / 110	38,18 [29,65; 47,51]
West-europa	5 / 11	45,45 [21,27; 71,99]	18 / 62	29,03 [19,22; 41,29]	25 / 78	32,05 [22,75; 43,04]
Asien	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	13 / 24	54,17 [35,07; 72,11]	16 / 29	55,17 [37,55; 71,59]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	2 / 8	25,00 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	21 / 44	47,73 [33,75; 62,06]	47 / 136	34,56 [27,09; 42,88]	80 / 203	39,41 [32,94; 46,27]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-195: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Diarrhoe (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	13 / 66	19,70 [11,89; 30,84]	17 / 100	17,00 [10,89; 25,55]
Weiblich	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]	14 / 83	16,87 [10,32; 26,34]	25 / 125	20,00 [13,93; 27,86]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	21 / 132	15,91 [10,65; 23,10]	31 / 195	15,90 [11,43; 21,68]
$\geq$ 65 Jahre	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	6 / 17	35,29 [17,31; 58,70]	11 / 30	36,67 [21,87; 54,49]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 32	25,00 [13,25; 42,11]	11 / 58	18,97 [10,93; 30,85]	24 / 110	21,82 [15,12; 30,42]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,70]	14 / 62	22,58 [13,96; 34,41]	16 / 78	20,51 [13,04; 30,75]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	2 / 24	8,33 [2,32; 25,85]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	23 / 136	16,91 [11,54; 24,10]	37 / 203	18,23 [13,52; 24,11]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	4 / 13	30,77 [12,68; 57,63]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-196: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Übelkeit (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	11 / 66	16,67 [9,57; 27,43]	17 / 100	17,00 [10,89; 25,55]
Weiblich	8 / 29	27,59 [14,70; 45,72]	23 / 83	27,71 [19,23; 38,16]	34 / 125	27,20 [20,17; 35,59]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 44	27,27 [16,35; 41,85]	31 / 132	23,48 [17,07; 31,40]	45 / 195	23,08 [17,72; 29,48]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	3 / 17	17,65 [6,19; 41,03]	6 / 30	20,00 [9,51; 37,31]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 32	31,25 [17,95; 48,57]	15 / 58	25,86 [16,35; 38,38]	30 / 110	27,27 [19,82; 36,26]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	12 / 62	19,35 [11,43; 30,85]	12 / 78	15,38 [9,03; 24,99]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	5 / 24	20,83 [9,24; 40,47]	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	3 / 8	37,50 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	32 / 136	23,53 [17,19; 31,32]	47 / 203	23,15 [17,88; 29,42]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]



Tabelle 4-197: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erbrechen (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		7 / 66	10,61 [5,23; 20,31]	12 / 100	12,00 [7,00; 19,81]
Weiblich	Rate < 10 %		16 / 83	19,28 [12,23; 29,04]	20 / 125	16,00 [10,60; 23,42]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		21 / 132	15,91 [10,65; 23,10]	27 / 195	13,85 [9,69; 19,40]
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %		2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	5 / 30	16,67 [7,34; 33,56]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		6 / 58	10,34 [4,83; 20,79]	14 / 110	12,73 [7,73; 20,24]
West-europa	Rate < 10 %		12 / 62	19,35 [11,43; 30,85]	12 / 78	15,38 [9,03; 24,99]
Asien	Rate < 10 %		4 / 24	16,67 [6,68; 35,85]	4 / 29	13,79 [5,50; 30,56]
Andere	Rate < 10 %		1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	2 / 8	25,00 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		19 / 136	13,97 [9,13; 20,79]	27 / 203	13,30 [9,30; 18,66]
2	Rate < 10 %		4 / 13	30,77 [12,68; 57,63]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

## b. Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Fatigue (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	6 / 22	27,27 [13,15; 48,15]	23 / 66	34,85 [24,48; 46,89]	33 / 100	33,00 [24,56; 42,69]
Weiblich	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]	29 / 83	34,94 [25,56; 45,66]	43 / 125	34,40 [26,65; 43,08]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	16 / 44	36,36 [23,78; 51,13]	46 / 132	34,85 [27,25; 43,30]	69 / 195	35,38 [29,01; 42,32]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	6 / 17	35,29 [17,31; 58,70]	7 / 30	23,33 [11,79; 40,93]
<b>Geographische Region</b>						
USA	14 / 32	43,75 [28,17; 60,67]	24 / 58	41,38 [29,63; 54,20]	44 / 110	40,00 [31,33; 49,34]
Westeuropa	1 / 11	9,09 [1,62; 37,74]	17 / 62	27,42 [17,88; 39,59]	19 / 78	24,36 [16,19; 34,94]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	9 / 24	37,50 [21,16; 57,29]	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	2 / 8	25,00 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	15 / 44	34,09 [21,88; 48,86]	48 / 136	35,29 [27,77; 43,63]	70 / 203	34,48 [28,29; 41,25]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	4 / 13	30,77 [12,68; 57,63]	6 / 22	27,27 [13,15; 48,15]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>

NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Asthenie (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	7 / 66	10,61 [5,23; 20,31]	11 / 100	11,00 [6,25; 18,63]
Weiblich	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]	15 / 83	18,07 [11,27; 27,70]	21 / 125	16,80 [11,26; 24,32]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 44	18,18 [9,51; 31,96]	19 / 132	14,39 [9,41; 21,39]	28 / 195	14,36 [10,13; 19,97]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 17	17,65 [6,19; 41,03]	4 / 30	13,33 [5,31; 29,68]
<b>Geographische Region</b>						
USA	1 / 32	3,13 [0,55; 15,74]	1 / 58	1,72 [0,31; 9,14]	3 / 110	2,73 [0,93; 7,71]
West-europa	5 / 11	45,45 [21,27; 71,99]	18 / 62	29,03 [19,22; 41,29]	23 / 78	29,49 [20,52; 40,38]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	3 / 24	12,50 [4,34; 31,00]	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	8 / 44	18,18 [9,51; 31,96]	19 / 136	13,97 [9,13; 20,79]	27 / 203	13,30 [9,30; 18,66]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ereignis</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	Ereignis		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ereignis</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	Ereignis		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Ereignis</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	Ereignis		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
Ereignis																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
Ereignis																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
Ereignis																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Periphere Ödeme (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	15 / 66	22,73 [14,29; 34,17]	22 / 100	22,00 [15,00; 31,07]
Weiblich	8 / 29	27,59 [14,70; 45,72]	28 / 83	33,73 [24,48; 44,42]	41 / 125	32,80 [25,19; 41,44]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	38 / 132	28,79 [21,75; 37,03]	54 / 195	27,69 [21,89; 34,36]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	9 / 30	30,00 [16,66; 47,88]
<b>Geographische Region</b>						
USA	9 / 32	28,13 [15,56; 45,37]	14 / 58	24,14 [14,96; 36,53]	30 / 110	27,27 [19,82; 36,26]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,70]	19 / 62	30,65 [20,58; 42,97]	23 / 78	29,49 [20,52; 40,38]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	9 / 24	37,50 [21,16; 57,29]	9 / 29	31,03 [17,28; 49,23]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	9 / 44	20,45 [11,15; 34,50]	39 / 136	28,68 [21,74; 36,78]	56 / 203	27,59 [21,90; 34,11]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	4 / 13	30,77 [12,68; 57,63]	7 / 22	31,82 [16,36; 52,68]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]



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

Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Kopfschmerzen (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	14 / 100	14,00 [8,53; 22,14]
Weiblich	8 / 29	27,59 [14,70; 45,72]	22 / 83	26,51 [18,20; 36,89]	33 / 125	26,40 [19,46; 34,75]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 44	27,27 [16,35; 41,85]	30 / 132	22,73 [16,41; 30,59]	47 / 195	24,10 [18,64; 30,57]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 17	0,00 [0,00; 18,43]	0 / 30	0,00 [0,00; 11,35]
<b>Geographische Region</b>						
USA	9 / 32	28,13 [15,56; 45,37]	16 / 58	27,59 [17,75; 40,20]	29 / 110	26,36 [19,03; 35,29]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,70]	9 / 62	14,52 [7,83; 25,34]	12 / 78	15,38 [9,03; 24,99]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	3 / 24	12,50 [4,34; 31,00]	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	3 / 8	37,5 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	30 / 136	22,06 [15,91; 29,74]	44 / 203	21,67 [16,56; 27,84]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Schwindel (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	3 / 66	4,55 [1,56; 12,53]	7 / 100	7,00 [3,43; 13,75]
Weiblich	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]	13 / 83	15,66 [9,39; 24,98]	19 / 125	15,20 [9,95; 22,52]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	15 / 132	11,36 [7,01; 17,90]	23 / 195	11,79 [7,99; 17,08]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	3 / 30	10,00 [3,46; 25,62]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 32	15,63 [6,86; 31,75]	7 / 58	12,07 [5,97; 22,88]	15 / 110	13,64 [8,44; 21,29]
West-europa	1 / 11	9,09 [1,62; 37,74]	6 / 62	9,68 [4,51; 19,55]	7 / 78	8,97 [4,42; 17,38]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	2 / 24	8,33 [2,32; 25,85]	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	16 / 136	11,76 [7,37; 18,26]	23 / 203	11,33 [7,67; 16,43]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Schlaflosigkeit (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	13 / 100	13,00 [7,76; 20,98]
Weiblich	Rate < 10 %		8 / 83	9,64 [4,97; 17,88]	10 / 125	8,00 [4,40; 14,10]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		15 / 132	11,36 [7,01; 17,90]	22 / 195	11,28 [7,57; 16,49]
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %		1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		8 / 58	13,79 [7,16; 24,93]	15 / 110	13,64 [8,44; 21,29]
West-europa	Rate < 10 %		5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	5 / 78	6,41 [2,77; 14,14]
Asien	Rate < 10 %		3 / 24	12,50 [4,34; 31,00]	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]
Andere	Rate < 10 %		0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		16 / 136	11,76 [7,37; 18,26]	22 / 203	10,84 [7,27; 15,86]
2	Rate < 10 %		0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Gewichtszunahme (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	9 / 66	13,64 [7,34; 23,93]	13 / 100	13,00 [7,76; 20,98]
Weiblich	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]	14 / 83	16,87 [10,32; 26,34]	20 / 125	16,00 [10,60; 23,42]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	22 / 132	16,67 [11,27; 23,95]	30 / 195	15,38 [10,99; 21,11]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	3 / 30	10,00 [3,46; 25,62]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 32	12,50 [4,97; 28,07]	11 / 58	18,97 [10,93; 30,85]	19 / 110	17,27 [11,35; 25,41]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	4 / 78	5,13 [2,01; 12,46]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	4 / 24	16,67 [6,86; 35,85]	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	4 / 5	80,00 [37,55; 96,38]	5 / 8	62,50 [30,57; 86,32]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	21 / 136	15,44 [10,33; 22,45]	30 / 203	14,78 [10,55; 20,31]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]



## c. Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD; AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]	0 / 66	0,00 [0,00; 5,5]	0 / 100	0,00 [0,00; 3,7]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]	1 / 83	1,20 [0,21; 6,51]	1 / 125	0,80 [0,14; 4,39]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	1 / 132	0,76 [0,13; 4,17]	1 / 195	0,51 [0,09; 2,85]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 17	0,00 [0,00; 18,43]	0 / 30	0,00 [0,00; 11,35]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	0 / 58	0,00 [0,00; 6,21]	0 / 110	0,00 [0,00; 3,37]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	1 / 62	0,61 [0,29; 8,59]	1 / 78	1,28 [0,23; 6,91]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 24	0,00 [0,00; 13,8]	0 / 29	0,00 [0,00; 11,70]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	1 / 136	0,74 [0,13; 4,05]	1 / 203	0,49 [0,09; 2,74]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten mit Ereignis n/N</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.			
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. Quelle: [86]			

Auf Endpunktebene wurden keine Patienten mit akuter interstitieller Pneumonitis (AESI) beobachtet, daher werden keine Subgruppentabellen dazu dargestellt.

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Husten (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	7 / 22	31,82 [16,36; 52,68]	17 / 66	25,76 [16,75; 37,43]	26 / 100	26,00 [18,40; 35,37]
Weiblich	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]	13 / 83	15,66 [9,39; 24,98]	22 / 125	17,60 [11,92; 25,21]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 44	27,27 [16,35; 41,85]	27 / 132	20,45 [14,46; 28,12]	43 / 195	22,05 [16,80; 28,38]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 17	17,65 [6,19; 41,03]	5 / 30	16,67 [7,34; 33,56]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 32	25,00 [13,25; 42,11]	13 / 58	22,41 [13,59; 34,66]	26 / 110	23,64 [16,67; 32,38]
West-europa	4 / 11	36,36 [15,17; 64,62]	12 / 62	19,35 [11,43; 30,85]	16 / 78	20,51 [13,04; 30,75]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	4 / 24	16,67 [6,86; 35,85]	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	11 / 44	25,00 [14,57; 39,44]	27 / 136	19,85 [14,02; 27,34]	43 / 203	21,18 [16,12; 27,31]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Dyspnoe (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]	11 / 66	16,67 [9,57; 27,43]	14 / 100	14,00 [8,53; 22,14]
Weiblich	7 / 29	24,14 [12,22; 42,11]	17 / 83	20,48 [13,20; 30,38]	26 / 125	20,80 [14,61; 28,73]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 44	18,18 [9,51; 31,96]	21 / 132	15,91 [10,65; 23,10]	31 / 195	15,90 [11,43; 21,68]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	7 / 17	41,18 [21,61; 63,99]	9 / 30	30,00 [16,66; 47,88]
<b>Geographische Region</b>						
USA	8 / 32	25,00 [13,25; 42,11]	13 / 58	22,41 [13,59; 34,66]	24 / 110	21,82 [15,12; 30,42]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	10 / 62	16,13 [9,00; 27,21]	11 / 78	14,10 [8,06; 23,51]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	5 / 24	20,83 [9,24; 40,47]	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	25 / 136	18,38 [12,77; 25,73]	36 / 203	17,73 [13,09; 23,57]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>		
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %	8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	11 / 100	11,00 [6,25; 18,63]	
Weiblich	Rate < 10 %	16 / 83	19,28 [12,23; 29,04]	21 / 125	16,80 [11,26; 24,32]	
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %	22 / 132	16,67 [11,27; 23,95]	28 / 195	14,36 [10,13; 19,97]	
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	4 / 30	13,33 [5,31; 29,68]	
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %	9 / 58	15,52 [8,38; 26,93]	14 / 110	12,73 [7,73; 20,24]	
West-europa	Rate < 10 %	5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	5 / 78	6,41 [2,77; 14,14]	
Asien	Rate < 10 %	6 / 24	25,00 [12,00; 44,90]	7 / 29	24,14 [12,22; 42,11]	
Andere	Rate < 10 %	4 / 5	80,00 [37,55; 96,38]	6 / 8	75,00 [40,93; 92,85]	
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %	24 / 136	17,65 [12,16; 24,92]	30 / 203	14,78 [10,55; 20,31]	
2	Rate < 10 %	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>

NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]



## d. Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

Tabelle 4-209: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>	
Männlich	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]	18 / 66	27,27 [18; 39,04]	26 / 100	26,00 [18,40; 35,37]
Weiblich	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]	24 / 83	28,92 [20,27; 39,43]	37 / 125	29,60 [22,30; 38,11]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	16 / 44	36,36 [23,78; 51,13]	39 / 132	29,55 [22,43; 37,82]	58 / 195	29,74 [23,77; 36,50]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	3 / 17	17,65 [6,19; 41,03]	5 / 30	16,67 [7,34; 33,56]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 32	31,25 [17,95; 48,57]	15 / 58	25,86 [16,35; 38,38]	28 / 110	25,45 [18,24; 34,33]
West-europa	4 / 11	36,36 [15,17; 64,62]	16 / 62	25,81 [16,55; 37,88]	22 / 78	28,21 [19,43; 39,03]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	9 / 24	37,5 [21,16; 57,29]	10 / 29	34,48 [19,94; 52,65]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	3 / 8	37,50 [13,68; 69,43]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	13 / 44	29,55 [18,16; 44,22]	41 / 136	30,15 [23,07; 38,32]	59 / 203	29,06 [23,25; 35,65]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.					
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.					
Quelle: [86]					

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

Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Muskelerkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	21 / 66	31,82 [21,85; 43,79]	29 / 100	29,00 [21,01; 38,54]
Weiblich	11 / 29	37,93 [22,69; 56]	35 / 83	42,17 [32,12; 52,91]	49 / 125	39,20 [31,09; 47,96]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	13 / 44	29,55 [18,16; 44,22]	51 / 132	38,64 [30,76; 47,15]	70 / 195	35,90 [29,5; 42,84]
≥ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	8 / 30	26,67 [14,18; 44,45]
<b>Geographische Region</b>						
USA	12 / 32	37,50 [22,93; 54,75]	21 / 58	36,21 [25,05; 49,07]	39 / 110	35,45 [27,14; 44,75]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,7]	19 / 62	30,65 [20,58; 42,97]	22 / 78	28,21 [19,43; 39,03]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	14 / 24	58,33 [38,83; 75,53]	15 / 29	51,72 [34,43; 68,61]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	2 / 8	25,00 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	13 / 44	29,55 [18,16; 44,22]	53 / 136	38,97 [31,18; 47,36]	73 / 203	35,96 [29,68; 42,77]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Enzymuntersuchungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,8]	10 / 66	15,15 [8,44; 25,69]	13 / 100	13,00 [7,76; 20,98]
Weiblich	4 / 29	13,79 [5,50; 30,56]	17 / 83	20,48 [13,2; 30,38]	25 / 125	20,00 [13,93; 27,86]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	25 / 132	18,94 [13,17; 26,47]	36 / 195	18,46 [13,64; 24,5]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 32	15,63 [6,86; 31,75]	18 / 58	31,03 [20,62; 43,8]	28 / 110	25,45 [18,24; 34,33]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	7 / 62	11,29 [5,58; 21,52]	8 / 78	10,26 [5,29; 18,95]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	2 / 24	8,33 [2,32; 25,85]	2 / 29	6,9 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	25 / 136	18,38 [12,77; 25,73]	35 / 203	17,24 [12,67; 23,03]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											

Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK; UE  $\geq 10$  %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		5 / 66	7,58 [3,28; 16,54]	7 / 100	7,00 [3,43; 13,75]
Weiblich	Rate < 10 %		12 / 83	14,46 [8,47; 23,59]	19 / 125	15,20 [9,95; 22,52]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		16 / 132	12,12 [7,60; 18,78]	25 / 195	12,82 [8,84; 18,24]
$\geq 65$ Jahre	Rate < 10 %		1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		12 / 58	20,69 [12,25; 32,77]	21 / 110	19,09 [12,84; 27,43]
West-europa	Rate < 10 %		4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	4 / 78	5,13 [2,01; 12,46]
Asien	Rate < 10 %		1 / 24	4,17 [0,74; 20,24]	1 / 29	3,45 [0,61; 17,18]
Andere	Rate < 10 %		0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		17 / 136	12,50 [7,95; 19,11]	25 / 203	12,32 [8,48; 17,55]
2	Rate < 10 %		0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>

NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]



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

Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Myalgie (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	15 / 66	22,73 [14,29; 34,17]	20 / 100	20,00 [13,34; 28,88]
Weiblich	10 / 29	34,48 [19,94; 52,65]	25 / 83	30,12 [21,31; 40,69]	37 / 125	29,60 [22,30; 38,11]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	12 / 44	27,27 [16,35; 41,85]	36 / 132	27,27 [20,40; 35,43]	51 / 195	26,15 [20,49; 32,74]
$\geq$ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	4 / 17	23,53 [9,56; 47,26]	6 / 30	20,00 [9,51; 37,31]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 32	31,25 [17,95; 48,57]	14 / 58	24,14 [14,96; 36,53]	27 / 110	24,55 [17,45; 33,36]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,70]	12 / 62	19,35 [11,43; 30,85]	15 / 78	19,23 [12,02; 29,33]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	13 / 24	54,17 [35,07; 72,11]	14 / 29	48,28 [31,39; 65,57]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	11 / 44	25,00 [14,57; 39,44]	38 / 136	27,94 [21,09; 36,01]	53 / 203	26,11 [20,55; 32,55]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Arthralgie (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	Rate < 10 %		9 / 100	9,00 [4,81; 16,23]
Weiblich	5 / 29	17,24 [7,60; 34,55]	Rate < 10 %		16 / 125	12,80 [8,03; 19,78]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	Rate < 10 %		24 / 195	12,31 [8,41; 17,66]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	Rate < 10 %		1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 32	12,50 [4,97; 28,07]	Rate < 10 %		14 / 110	12,73 [7,73; 20,24]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,70]	Rate < 10 %		7 / 78	8,97 [4,42; 17,38]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	Rate < 10 %		4 / 29	13,79 [5,50; 30,56]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	Rate < 10 %		0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 44	13,64 [6,40; 26,71]	Rate < 10 %		23 / 203	11,33 [7,67; 16,43]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	Rate < 10 %		2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Rückenschmerzen (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		7 / 66	10,61 [5,23; 20,31]	12 / 100	12,00 [7,00; 19,81]
Weiblich	Rate < 10 %		12 / 83	14,46 [8,47; 23,59]	16 / 125	12,80 [8,03; 19,78]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		18 / 132	13,64 [8,80; 20,53]	26 / 195	13,33 [9,26; 18,82]
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %		1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		7 / 58	12,07 [5,97; 22,88]	13 / 110	11,82 [7,04; 19,18]
West-europa	Rate < 10 %		5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	7 / 78	8,97 [4,42; 17,38]
Asien	Rate < 10 %		6 / 24	25,00 [12,00; 44,90]	7 / 29	24,14 [12,22; 42,11]
Andere	Rate < 10 %		1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		18 / 136	13,24 [8,54; 19,95]	27 / 203	13,30 [9,30; 18,66]
2	Rate < 10 %		1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

## e. Patienten mit Lebererkrankungen

Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit arzneimittel-bedingten Lebererkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	9 / 22	40,91 [23,26; 61,27]	20 / 66	30,30 [20,55; 42,22]	32 / 100	32,00 [23,67; 41,66]
Weiblich	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]	29 / 83	34,94 [25,56; 45,66]	44 / 125	35,20 [27,38; 43,9]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	17 / 44	38,64 [25,72; 53,38]	44 / 132	33,33 [25,86; 41,75]	68 / 195	34,87 [28,53; 41,79]
≥ 65 Jahre	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	8 / 30	26,67 [14,18; 44,45]
<b>Geographische Region</b>						
USA	12 / 32	37,50 [22,93; 54,75]	21 / 58	36,21 [25,05; 49,07]	39 / 110	35,45 [27,14; 44,75]
Westeuropa	5 / 11	45,45 [21,27; 71,99]	14 / 62	22,58 [13,96; 34,41]	20 / 78	25,64 [17,26; 36,31]
Asien	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	13 / 24	54,17 [35,07; 72,11]	16 / 29	55,17 [37,55; 71,59]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	16 / 44	36,36 [23,78; 51,13]	47 / 136	34,56 [27,09; 42,88]	68 / 203	33,5 [27,36; 40,24]
2	4 / 7	57,14 [25,05; 84,18]	2 / 13	15,38 [4,33; 42,23]	8 / 22	36,36 [19,73; 57,05]
KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patientenpopulation</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>	
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>	
	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.						
Quelle: [86]						

Auf Endpunktebene wurden keine Patienten mit Anstieg AST oder ALT in Kombination mit erhöhtem Bilirubin oder Ikterus (AESI) beobachtet, daher werden keine Subgruppentabellen dazu dargestellt.



Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der AST (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]	10 / 66	15,15 [8,44; 25,69]	11 / 100	11,00 [6,25; 18,63]
Weiblich	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]	18 / 83	21,69 [14,18; 31,70]	25 / 125	20,00 [13,93; 27,86]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	26 / 132	19,70 [13,81; 27,30]	34 / 195	17,44 [12,75; 23,38]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 32	15,63 [6,86; 31,75]	13 / 58	22,41 [13,59; 34,66]	19 / 110	17,27 [11,35; 25,41]
West-europa	1 / 11	9,09 [1,62; 37,74]	5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	6 / 78	7,69 [3,57; 15,78]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	9 / 24	37,50 [21,16; 57,29]	10 / 29	34,48 [19,94; 52,65]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 44	13,64 [6,40; 26,71]	27 / 136	19,85 [14,02; 27,34]	34 / 203	16,75 [12,24; 22,49]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erhöhung der ALT (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]	7 / 66	10,61 [5,23; 20,31]	9 / 100	9,00 [4,81; 16,23]
Weiblich	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]	15 / 83	18,07 [11,27; 27,70]	22 / 125	17,60 [11,92; 25,21]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	21 / 132	15,91 [10,65; 23,10]	30 / 195	15,38 [10,99; 21,11]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 32	15,63 [6,86; 31,75]	10 / 58	17,24 [9,64; 28,91]	17 / 110	15,45 [9,88; 23,36]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	4 / 78	5,13 [2,01; 12,46]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	7 / 24	29,17 [14,91; 49,17]	9 / 29	31,03 [17,28; 49,23]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 44	13,64 [6,40; 26,71]	22 / 136	16,18 [10,93; 23,28]	30 / 203	14,78 [10,55; 20,31]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

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

Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hyperbilirubinämie (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]	6 / 66	9,09 [4,23; 18,45]	11 / 100	11,00 [6,25; 18,63]
Weiblich	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]	11 / 83	13,25 [7,56; 22,19]	16 / 125	12,80 [8,03; 19,78]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	5 / 44	11,36 [4,95; 23,98]	12 / 132	9,09 [5,28; 15,22]	20 / 195	10,26 [6,74; 15,31]
$\geq$ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	7 / 30	23,33 [11,79; 40,93]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 32	12,50 [4,97; 28,07]	5 / 58	8,62 [3,74; 18,64]	12 / 110	10,91 [6,35; 18,10]
West-europa	1 / 11	9,09 [1,62; 37,74]	6 / 62	9,68 [4,51; 19,55]	7 / 78	8,97 [4,42; 17,38]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	6 / 24	25,00 [12,00; 44,90]	8 / 29	27,59 [14,70; 45,72]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	17 / 136	12,50 [7,95; 19,11]	22 / 203	10,84 [7,27; 15,86]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

## f. Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	7 / 22	31,82 [16,36; 52,68]	25 / 66	37,88 [27,15; 49,94]	35 / 100	35,00 [26,36; 44,75]
Weiblich	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]	42 / 83	50,60 [40,06; 61,09]	58 / 125	46,40 [37,9; 55,12]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	17 / 44	38,64 [25,72; 53,38]	63 / 132	47,73 [39,39; 56,19]	84 / 195	43,08 [36,33; 50,09]
≥ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	4 / 17	23,53 [9,56; 47,26]	9 / 30	30,00 [16,66; 47,88]
<b>Geographische Region</b>						
USA	10 / 32	31,25 [17,95; 48,57]	22 / 58	37,93 [26,56; 50,8]	40 / 110	36,36 [27,98; 45,67]
West- europa	5 / 11	45,45 [21,27; 71,99]	31 / 62	50,00 [37,92; 62,08]	36 / 78	46,15 [35,53; 57,14]
Asien	2 / 5	40,00 [11,76; 76,93]	11 / 24	45,83 [27,89; 64,93]	13 / 29	44,83 [28,41; 62,45]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	3 / 5	60,00 [23,07; 88,24]	4 / 8	50,00 [21,52; 78,48]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	15 / 44	34,09 [21,88; 48,86]	64 / 136	47,06 [38,87; 55,41]	87 / 203	42,86 [36,24; 49,74]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	6 / 22	27,27 [13,15; 48,15]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>Rate</b> <b>mit</b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.					
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. Quelle: [86]					



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

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hautausschlag (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]	8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	13 / 100	13,00 [7,76; 20,98]
Weiblich	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]	12 / 83	14,46 [8,47; 23,59]	17 / 125	13,60 [8,67; 20,70]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	8 / 44	18,18 [9,51; 31,96]	20 / 132	15,15 [10,03; 22,25]	30 / 195	15,38 [10,99; 21,11]
$\geq$ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 17	0,00 [0,00; 18,43]	0 / 30	0,00 [0,00; 11,35]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 32	12,50 [4,97; 28,07]	7 / 58	12,07 [5,97; 22,88]	13 / 110	11,82 [7,04; 19,18]
West-europa	3 / 11	27,27 [9,75; 56,56]	5 / 62	8,06 [3,49; 17,53]	8 / 78	10,26 [5,29; 18,95]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	8 / 24	33,33 [17,97; 53,29]	9 / 29	31,03 [17,28; 49,23]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	20 / 136	14,71 [9,73; 21,62]	29 / 203	14,29 [10,13; 19,76]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center; width: 50%;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

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

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Photosensibilität (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
Studie	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		4 / 66	6,06 [2,38; 14,57]	6 / 100	6,00 [2,78; 12,48]
Weiblich	Rate < 10 %		16 / 83	19,28 [12,23; 29,04]	20 / 125	16,00 [10,60; 23,42]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		19 / 132	14,39 [9,41; 21,39]	25 / 195	12,82 [8,84; 18,24]
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %		1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		7 / 58	12,07 [5,97; 22,88]	12 / 110	10,91 [6,35; 18,10]
West-europa	Rate < 10 %		12 / 62	19,35 [11,43; 30,85]	13 / 78	16,67 [10,01; 26,46]
Asien	Rate < 10 %		0 / 24	0,00 [0,00; 13,80]	0 / 29	0,00 [0,00; 11,70]
Andere	Rate < 10 %		1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		19 / 136	13,97 [9,13; 20,79]	25 / 203	12,32 [8,48; 17,55]
2	Rate < 10 %		1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	1 / 22	4,55 [0,81; 21,80]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.  
Quelle: [86]

## g. Patienten mit Erkrankungen des blutbildenden Systems

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit hämatopoetischer Zytopenie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	16 / 66	24,24 [15,51; 35,81]	20 / 100	20,00 [13,34; 28,88]
Weiblich	8 / 29	27,59 [14,7; 45,72]	21 / 83	25,30 [17,19; 35,6]	31 / 125	24,80 [18,06; 33,05]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	9 / 44	20,45 [11,15; 34,5]	31 / 132	23,48 [17,07; 31,4]	42 / 195	21,54 [16,35; 27,83]
≥ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	6 / 17	35,29 [17,31; 58,7]	9 / 30	30,00 [16,66; 47,88]
<b>Geographische Region</b>						
USA	7 / 32	21,88 [11,02; 38,75]	19 / 58	32,76 [22,08; 45,58]	29 / 110	26,36 [19,03; 35,29]
West-europa	2 / 11	18,18 [5,14; 47,7]	11 / 62	17,74 [10,21; 29,04]	14 / 78	17,95 [11,00; 27,90]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	6 / 24	25,00 [12; 44,9]	6 / 29	20,69 [9,85; 38,39]
Andere	1 / 3	33,33 [6,15; 79,23]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	2 / 8	25 [7,15; 59,07]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	7 / 44	15,91 [7,93; 29,37]	33 / 136	24,26 [17,83; 32,11]	43 / 203	21,18 [16,12; 27,31]
2	3 / 7	42,86 [15,82; 74,95]	4 / 13	30,77 [12,68; 57,63]	8 / 22	36,36 [19,73; 57,05]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>

NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

Auf Endpunktebene wurden keine Patienten mit Lipaseerhöhung (AESI) beobachtet, daher werden keine Subgruppentabellen dazu dargestellt.

Auf Endpunktebene wurden keine Patienten mit Amylaseerhöhung (AESI) beobachtet, daher werden keine Subgruppentabellen dazu dargestellt.

Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Hyperglykämie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	4 / 66	6,06 [2,38; 14,57]	6 / 100	6,00 [2,78; 12,48]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0; ,00 11,7]	3 / 83	3,61 [1,24; 10,10]	4 / 125	3,20 [1,25; 7,94]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	1 / 44	2,27 [0,4; 11,81]	6 / 132	4,55 [2,1; 9,56]	8 / 195	4,10 [2,09; 7,89]
≥ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	2 / 32	6,25 [1,73; 20,15]	4 / 58	6,90 [2,71; 16,43]	7 / 110	6,36 [3,12; 12,56]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	0 / 62	0,00 [0,00; 5,83]	0 / 78	0,00 [0,00; 4,69]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	3 / 24	12,50 [4,34; 31,00]	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	2 / 44	4,55 [1,26; 15,13]	7 / 136	5,15 [2,52; 10,24]	10 / 203	4,93 [2,70; 8,83]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b:Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>												
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b> [95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]	n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b> [95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]	n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b> [95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]	n/N	
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]														
n/N															
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]														
n/N															
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate</b> [95 %-KI]														
n/N															
<p>und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>															



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

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Anämie (UE  $\geq$  10 %), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	Rate < 10 %		8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	11 / 100	11,00 [6,25; 18,63]
Weiblich	Rate < 10 %		17 / 83	20,48 [13,20; 30,38]	22 / 125	17,60 [11,92; 25,21]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	Rate < 10 %		19 / 132	14,39 [9,41; 21,39]	25 / 195	12,82 [8,84; 18,24]
$\geq$ 65 Jahre	Rate < 10 %		6 / 17	35,29 [17,31; 58,70]	8 / 30	26,67 [14,18; 44,45]
<b>Geographische Region</b>						
USA	Rate < 10 %		15 / 58	25,86 [16,35; 38,38]	21 / 110	19,09 [12,84; 27,43]
West-europa	Rate < 10 %		8 / 62	12,90 [6,69; 23,45]	10 / 78	12,82 [7,12; 22,02]
Asien	Rate < 10 %		2 / 24	8,33 [2,32; 25,85]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	Rate < 10 %		0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	Rate < 10 %		22 / 136	16,18 [10,93; 23,28]	28 / 203	13,79 [9,72; 19,21]
2	Rate < 10 %		3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	5 / 22	22,73 [10,12; 43,44]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
Studie	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											

und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

## h. Patienten mit Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Erkrankungen der Niere und Harnwege (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	2 / 22	9,09 [2,53; 27,81]	10 / 66	15,15 [8,44; 25,69]	13 / 100	13,00 [7,76; 20,98]
Weiblich	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]	15 / 83	18,07 [11,27; 27,7]	19 / 125	15,20 [9,95; 22,52]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	20 / 132	15,15 [10,03; 22,25]	25 / 195	12,82 [8,84; 18,24]
≥ 65 Jahre	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	7 / 30	23,33 [11,79; 40,93]
<b>Geographische Region</b>						
USA	4 / 32	12,50 [4,97; 28,07]	11 / 58	18,97 [10,93; 30,85]	17 / 110	15,45 [9,88; 23,36]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	4 / 78	5,13 [2,01; 12,46]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	10 / 24	41,67 [24,47; 61,17]	11 / 29	37,93 [22,69; 56,00]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	22 / 136	16,18 [10,93; 23,28]	28 / 203	13,79 [9,72; 19,21]
2	1 / 7	14,29 [2,57; 51,31]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											

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

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Studie</b>	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	5 / 66	7,58 [3,28; 16,54]	8 / 100	8,00 [4,11; 15]
Weiblich	1 / 29	3,45 [0,61; 17,18]	5 / 83	6,02 [2,60; 13,34]	7 / 125	5,60 [2,74; 11,11]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	2 / 44	4,55 [1,26; 15,13]	5 / 132	3,79 [1,63; 8,56]	7 / 195	3,59 [1,75; 7,22]
≥ 65 Jahre	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	5 / 17	29,41 [13,28; 53,13]	8 / 30	26,67 [14,18; 44,45]
<b>Geographische Region</b>						
USA	3 / 32	9,38 [3,24; 24,22]	5 / 58	8,62 [3,74; 18,64]	9 / 110	8,18 [4,36; 14,82]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	3 / 62	4,84 [1,66; 13,29]	3 / 78	3,85 [1,32; 10,71]
Asien	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 24	4,17 [0,74; 20,24]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	4 / 44	9,09 [3,59; 21,16]	7 / 136	5,15 [2,52; 10,24]	12 / 203	5,91 [3,41; 10,05]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	3 / 13	23,08 [8,18; 50,26]	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>												
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate [95 %-KI]</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate [95 %-KI]</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten mit Ereignis</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate [95 %-KI]</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	n/N	
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>														
n/N															
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>														
n/N															
<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>														
n/N															
<p>NP28673.</p> <p>c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>															

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit akutem Nierenversagen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Gepoolt (NP28761 und NP28673) Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]	2 / 66	3,03 [0,83; 10,39]	2 / 100	2,00 [0,55; 7,00]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]	0 / 83	0,00 [0,00; 4,42]	0 / 125	0,00 [0,00; 2,98]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	2 / 132	1,52 [0,42; 5,36]	2 / 195	1,03 [0,28; 3,66]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 17	0,00 [0,00; 18,43]	0 / 30	0,00 [0,00; 11,35]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	0 / 58	0,00 [0,00; 6,21]	0 / 110	0,00 [0,00; 3,37]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	0 / 62	0,00 [0,00; 5,83]	0 / 78	0,00 [0,00; 4,69]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	2 / 24	8,33 [2,32; 25,85]	2 / 29	6,90 [1,91; 21,96]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	2 / 136	1,47 [0,40; 5,20]	2 / 203	0,99 [0,27; 3,52]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											



## i. Patienten mit Augenerkrankungen

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Augenerkrankungen (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	8 / 66	12,12 [6,27; 22,14]	12 / 100	12,00 [7,00; 19,81]
Weiblich	7 / 29	24,14 [12,22; 42,11]	19 / 83	22,89 [15,17; 33,01]	30 / 125	24,00 [17,36; 32,19]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	10 / 44	22,73 [12,84; 36,99]	26 / 132	19,7 [13,81; 27,3]	41 / 195	21,03 [15,89; 27,28]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	6 / 32	18,75 [8,89; 35,31]	15 / 58	25,86 [16,35; 38,38]	26 / 110	23,64 [16,67; 32,38]
Westeuropa	3 / 11	27,27 [9,75; 56,56]	8 / 62	12,90 [6,69; 23,45]	11 / 78	14,10 [8,06; 23,51]
Asien	1 / 5	20 [3,62; 62,45]	3 / 24	12,50 [4,34; 31]	4 / 29	13,79 [5,50; 30,56]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	1 / 5	20,00 [3,62; 62,45]	1 / 8	12,50 [2,24; 47,09]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	8 / 44	18,18 [9,51; 31,96]	26 / 136	19,12 [13,39; 26,54]	38 / 203	18,72 [13,95; 24,65]
2	2 / 7	28,57 [8,22; 64,11]	1 / 13	7,69 [1,37; 33,31]	4 / 22	18,18 [7,31; 38,52]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>	<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>	<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b> <b>Patienten</b> <b>mit</b> <b>Ereignis</b> <b>n/N</b> <b>Rate</b> <b>[95 %-KI]</b>

NP28673.

c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.

Quelle: [86]

Auf Endpunktebene wurden keine Patienten mit Sehstörungen  $\geq$  Grad 3 (AESI) beobachtet, daher werden keine Subgruppentabellen dazu dargestellt.

## j. Patienten mit kardialen Ereignissen

Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Verlängerung des QT-Intervalls (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ge-poolt)

Patienten-population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
Studie	Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)		Gepoolt (NP28761 und NP28673)	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]	1 / 66	1,52 [0,27; 8,1]	1 / 100	1,00 [0,18; 5,45]
Weiblich	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]	1 / 83	1,20 [0,21; 6,51]	1 / 125	0,80 [0,14; 4,39]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	0 / 132	0,00 [0,00; 2,83]	0 / 195	0,00 [0,00; 1,93]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	2 / 17	11,76 [3,29; 34,34]	2 / 30	6,67 [1,85; 21,32]
<b>Geographische Region</b>						
USA	0 / 32	0,00 [0,00; 10,72]	1 / 58	1,72 [0,31; 9,14]	1 / 110	0,91 [0,16; 4,97]
West-europa	0 / 11	0,00 [0,00; 25,88]	1 / 62	1,61 [0,29; 8,59]	1 / 78	1,28 [0,23; 6,91]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 24	0,00 [0,00; 13,8]	0 / 29	0,00 [0,00; 11,7]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	0 / 44	0,00 [0,00; 8,03]	2 / 136	1,47 [0,40; 5,20]	2 / 203	0,99 [0,27; 3,52]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit						

<b>Patienten- population</b>	<b>Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen<sup>a</sup></b>		<b>Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen<sup>b</sup></b>		<b>Gesamtpopulation<sup>c</sup></b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Gepoolt (NP28761 und NP28673)</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>	<b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N</b>
Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.					
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.					
Quelle: [86]					

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

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Patienten mit Bradykardie (AESI), aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt)

Patientenpopulation	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>		Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>		Gesamtpopulation <sup>c</sup>	
	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N	Rate [95 %-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	3 / 22	13,64 [4,75; 33,33]	3 / 66	4,55 [1,56; 12,53]	6 / 100	6,00 [2,78; 12,48]
Weiblich	3 / 29	10,34 [3,58; 26,39]	7 / 83	8,43 [4,15; 16,40]	10 / 125	8,00 [4,40; 14,10]
<b>Alter</b>						
< 65 Jahre	6 / 44	13,64 [6,40; 26,71]	9 / 132	6,82 [3,63; 12,45]	15 / 195	7,69 [4,72; 12,30]
≥ 65 Jahre	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	1 / 17	5,88 [1,05; 26,98]	1 / 30	3,33 [0,59; 16,67]
<b>Geographische Region</b>						
USA	5 / 32	15,63 [6,86; 31,75]	6 / 58	10,34 [4,83; 20,79]	11 / 110	10,00 [5,68; 17,02]
West-europa	1 / 11	9,09 [1,62; 37,74]	4 / 62	6,45 [2,54; 15,45]	5 / 78	6,41 [2,77; 14,14]
Asien	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 24	0,00 [0,00; 13,80]	0 / 29	0,00 [0,00; 11,70]
Andere	0 / 3	0,00 [0,00; 56,15]	0 / 5	0,00 [0,00; 43,45]	0 / 8	0,00 [0,00; 32,44]
<b>ECOG PS</b>						
0 und 1	6 / 44	13,64 [6,40; 26,71]	10 / 136	7,35 [4,04; 13,01]	16 / 203	7,88 [4,91; 12,42]
2	0 / 7	0,00 [0,00; 35,43]	0 / 13	0,00 [0,00; 22,81]	0 / 22	0,00 [0,00; 14,87]
KI: Konfidenzintervall						
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse;						
a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
b: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673.						
c: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761						

Patienten- population	Patienten, die für eine platinbasierte Kombinations- chemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen <sup>a</sup>	Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen <sup>b</sup>	Gesamtpopulation <sup>c</sup>																								
<b>Studie</b>	<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N		<p style="text-align: center;"><b>Gepoolt</b> (NP28761 und NP28673)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Patienten</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Rate</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mit</td> <td style="text-align: center;">[95 %-KI]</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ereignis</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">n/N</td> <td></td> </tr> </table>	<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>	mit	[95 %-KI]	<b>Ereignis</b>		n/N	
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<b>Patienten</b>	<b>Rate</b>																										
mit	[95 %-KI]																										
<b>Ereignis</b>																											
n/N																											
<p>und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt.</p> <p>Quelle: [86]</p>																											

#### 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.*

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-232: Zusammenfassende Ergebnisse zur Mortalität für erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie		Behandlungseffekt
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Kohorte Flatiron Health Datenbank</b>		<b>Kohorte Flatiron Health Datenbank</b>
					<b>Hazard Ratio [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
Zentralanalyse**	29 / 75 <sup>b</sup> (38,7)	n.a. [20,0; n.a.]	46 / 74 <sup>b</sup> (62,2)	21,9 [7,5; 21,9]	0,42 [0,24; 0,71] 0,0469 <sup>c</sup>
Nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ***	19 / 51 (37,3)	n.a. [20,0; n.a.]	18 / 29 (62,1)	20,1 [5,3; 27,3]	0,51 [0,22; 1,15] 0,0077 <sup>d</sup>

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.

n.a.: nicht auswertbar

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673

b: durch die Gewichtung mit IPTW entsteht eine künstliche erhöhte Fallzahl

c: gewichteter log rank Test

d: log rank Test

\*Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar

\*\*Das Modell enthält folgende Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Vor Einschluß in das Modell wurden alle Kovariablen auf Multikollinearität (d.h. zwei oder mehr Variablen haben starken Einfluß aufeinander) überprüft – keine der

<b>Patienten- population</b>	<b>Alectinib</b>		<b>Platinbasierte Kombinations- chemotherapie</b>		<b>Behandlungseffekt</b>
<b>Studie</b>	<b>Gepoolt<sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)</b>		<b>Kohorte Flatiron Health Datenbank</b>		<b>Kohorte Flatiron Health Datenbank</b>
	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n / N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
<p>Variablen waren miteinander korreliert, somit konnten alle Variablen im Modell bleiben.</p> <p>***Die Sensitivitätsanalyse ist ein Cox-Regressionsmodell basierend auf den ursprünglichen Kohorten ohne PS-Balancierung. Dieses Modell zeigt das HR ohne vorherige Angleichung der Variablenverteilungen zwischen den Kohorten, was zu verzerrten Punktschätzern führt. Das Modell enthält die folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen.</p> <p>Quelle: [16, 86]</p>					



Tabelle 4-233: Zusammenfassende Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für erwachsene Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib\* in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studien / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,g</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben (PFS); IRC/ IRR basiert <sup>a</sup>	33 / 51 (64,7)	8,4 [5,6; 16,6]	137 / 171 (80,1)	7,0 [6,8; 8,2]
Tumoransprechen, IRC basiert				
Objektive Ansprechrates (ORR) <sup>d</sup>	24 / 41 (58,5)	58,54 [42,11; 73,68]	n.v.	n.v.
Dauer des Ansprechens (DOR) <sup>c</sup>	13 / 24 (54,2)	11,2 [8; n.a.]	n.v.	n.v.
Krankheitskontrollrate (DCR) <sup>d</sup>	32 / 41 (78,0)	78,05 [62,39; 89,44]	n.v.	n.v.
ZNS-Ansprechen; IRC basiert				
Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR) <sup>d</sup> – nach RECIST	7 / 10 (70,0)	70,00 [34,75; 93,33]	n.v.	n.v.
Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR) <sup>c</sup> – nach RECIST	4 / 7 (57,1)	3,7 [2,2; n.a.]	n.v.	n.v.
ZNS-Progressionsrate (CPR) <sup>d</sup> – nach RECIST	13 / 51 (25,5)	25,5 [14,3; 39,6]	n.v.	n.v.
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 <sup>f</sup>				
Schmerzen	10 / 22 (45,5)	10,2 [2,8; n.a.] <sup>c</sup> 309 [84; n.a.] <sup>e</sup>	89 / 163 (54,6)	2,2 [1,3; 4,3]
Dyspnoe	7 / 21 (33,3)	n.a. [2,8; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [84; n.a.] <sup>e</sup>	64 / 163 (39,3)	8,7 [4,7; 8,7]
Schlafstörungen	8 / 22 (36,4)	16,8 [6,9; n.a.] <sup>c</sup> 511 [209; n.a.] <sup>e</sup>	82 / 163 (50,3)	3,6 [1,5; 8,7]
Fatigue	10 / 22 (45,5)	9,7 [2,8; n.a.] <sup>c</sup> 294 [85; n.a.] <sup>e</sup>	122 / 163 (74,8)	0,4 [0,3; 0,6]
Diarrhoe	5 / 22 (22,7)	n.a. [15,4; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [470; n.a.] <sup>e</sup>	69 / 162 (42,6)	6,5 [3,7; 22,3]
Übelkeit und Erbrechen	4 / 22 (18,2)	n.a. [16,6; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [504; n.a.] <sup>e</sup>	115 / 163 (70,6)	0,5 [0,4; 0,7]

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

Studien / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,g</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
Appetitverlust	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	96 / 163 (58,9)	1,4 [0,5; 2,9]
Obstipation	15 / 22 (68,2)	1,4 [1,4; 4,2] <sup>c</sup> 44 [43; 127] <sup>e</sup>	95 / 162 (58,6)	1,2 [0,5; 2,9]
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 <sup>f</sup>				
Dyspnoe	11 / 21 (52,4)	4,2 [1,4; n.a.] <sup>c</sup> 127 [43; n.a.] <sup>e</sup>	98 / 162 (60,5)	1,4 [0,6; 2,1]
Husten	8 / 22 (36,4)	13,8 [6,8; n.a.] <sup>c</sup> 420 [208; n.a.] <sup>e</sup>	52 / 163 (31,9)	n.a. [5,2; n.a.]
Bluthusten	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	17 / 162 (10,5)	n.a. [n.a.; n.a.]
Wunder Mund	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	78 / 163 (47,9)	4,4 [2,9; 6,5]
Dysphagie	2 / 22 (9,1)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	47 / 163 (28,8)	8,7 [5,7; n.a.]
Periphere Neuropathie	8 / 22 (36,4)	12,9 [6,9; n.a.] <sup>c</sup> 393 [210; n.a.] <sup>e</sup>	74 / 163 (45,4)	4,9 [3,5; 22,3]
Alopezie	4 / 22 (18,2)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	85 / 163 (52,1)	3,5 [2,1; 4,7]
Brustschmerzen	7 / 22 (31,8)	n.a. [2,8; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [85; n.a.] <sup>e</sup>	59 / 163 (36,2)	6,5 [6,5; n.a.]
Schmerzen in Arm / Schulter	8 / 22 (36,4)	12,2 [7,7; n.a.] <sup>c</sup> 372 [233; n.a.] <sup>e</sup>	48 / 162 (29,6)	8,7 [6,5; n.a.]
Sonstige Schmerzen	7 / 21 (33,3)	n.a. [2,8; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [85; n.a.] <sup>e</sup>	66 / 160 (41,3)	6,5 [4,2; n.a.]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 <sup>f</sup>				
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	8 / 22 (36,4)	10,2 [5,1; n.a.] <sup>c</sup> 309 [155; n.a.] <sup>e</sup>	113 / 163 (69,3)	0,7 [0,4; 1,4]
Funktionsskalen				
Körperliche Funktion	11 / 22 (50,0)	9,5 [2,8; n.a.] <sup>c</sup> 288 [84; n.a.] <sup>e</sup>	83 / 163 (50,9)	3,7 [1,4; n.a.]

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

Studien / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b,g</sup>	
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
Rollenfunktion	8 / 22 (36,4)	n.a. [4,2; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [127; n.a.] <sup>e</sup>	102 / 163 (62,6)	0,5 [0,4; 1,4]
Emotionale Funktion	7 / 22 (31,8)	n.a. [7,7; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [233; n.a.] <sup>e</sup>	77 / 163 (47,2)	3,5 [2,6; n.a.]
Kognitive Funktion	14 / 22 (63,6)	6,8 [1,4; 14,0] <sup>c</sup> 208 [43; 427] <sup>e</sup>	96 / 163 (58,9)	2,0 [0,8; 4,2]
Soziale Funktion	10 / 22 (45,5)	6,8 [1,8; n.a.] <sup>c</sup> 208 [55; n.a.] <sup>e</sup>	94 / 163 (58,0)	1,0 [0,5; 3,1]

IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673)

IRR: Unabhängiges radiologisches Review (Independent Radiology Review, bei PROFILE 1014)

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

n.a.: nicht auswertbar, im Nutzendossier Original mit „nicht zutreffend“ gekennzeichnet [9]; n.v.: nicht verfügbar

a: Gepoolte Population aus Erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673 [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c,e: Der ursprünglich in Tagen ausgewiesene Median unter Alectinib für Symptomatik und Lebensqualität wurde zusätzlich in Monaten angegeben, um eine Vergleichbarkeit mit den Daten aus PROFILE 1014 zu gewährleisten.

f: Die Fragebögen EORTC-QLQ- C30 und LC13 wurden nur in der Studie NP28761 erhoben.

g: Patienten der Studie PROFILE 1014 unterscheiden sich von Patienten im Anwendungsgebiet von Alectinib, da sie noch keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben. Da Daten zur platinbasierten Kombinationschemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib bisher nicht existieren, stellen die Ergebnisse der Studie PROFILE 1014 die bestmögliche Annäherung an die Zielpopulation des Dossiers da.

\*Entsprechende Daten für Ceritinib sind nicht verfügbar

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

Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Tabelle 4-234: Zusammenfassende Ergebnisse zur Mortalität, für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patientenpopulation	Alectinib		Docetaxel / Pemetrexede		Behandlungseffekt (adjustierter Vergleich)
Studie	Gepoolta (NP28761 und NP28673)		Kohorte Flatiron Health Datenbanke		Alectiniba vs. Kohorte Flatiron Health Datenbank
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zentralanalyse**	74 / 163 <sup>b</sup> (45,4)	24,4 [21,2; n.a.]	130 / 191 <sup>b</sup> (68,1)	11,3 [11,3; 11,3]	0,35 [0,24; 0,51] 0,143 <sup>c</sup>
Nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ***	67 / 149 (45,0)	24,4 [21,2; n.a.]	10 / 17 (58,8)	8,7 [6,6; n.a.]	0,54 [0,23; 1,27] 0,005 <sup>d</sup>

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; % : n / N.

n.a.: nicht auswertbar

a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673

b: durch die Gewichtung mit IPTW entsteht eine künstliche erhöhte Fallzahl

c: gewichteter log rank Test

d: log rank Test

e: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit Crizotinib aus Flatiron Health Datenbank

\*\* Das Modell enthält folgende Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Therapie-Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen. Vor Einschluß in das Modell wurden alle Kovariablen auf Multikollinearität (d.h. zwei oder mehr Variablen haben starken Einfluß aufeinander) überprüft – einige der Variablen waren schwach und statistisch signifikant miteinander korreliert.

\*\*\*die nicht balancierte Sensitivitätsanalyse ist ein Cox-Regressionsmodell basierend auf den ursprünglichen Kohorten ohne PS-Balancierung. Dieses Modell zeigt das HR ohne vorherige Angleichung der Variablenverteilungen zwischen den Kohorten, was zu verzerrten Punktschätzern führt. Das Modell enthält die folgenden Kovariablen: Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, Staging, Anzahl Linien vor Baseline, CNS Metastasen zu Baseline und Rauchen.

Quelle: [16, 86]

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

Tabelle 4-235: Zusammenfassende Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Patienten-population	Alectinib		Ceritinib <sup>b</sup>	
Studie	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	67 / 149 (45,0)	24,4 [21,2; n.a.]	48 / 115 (41,7)	18,1 [13,4; 23,9]

KI: Konfidenzintervall  
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse  
a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]  
b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach einer Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinib-Arms der ASCEND-5 Studie. [8]

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

Tabelle 4-236: Zusammenfassende Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Endpunkte	Alectinib Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup> ASCEND-5		Ceritinib <sup>b</sup> ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>						
Progressionsfreies Überleben (PFS); IRC /BIRC basiert <sup>e</sup>	107 / 149 (71,8)	8,8 [6,3; 12,6]	89 / 116 (76,7)	1,6 [1,4; 2,8]	83 / 115 (72,2)	5,4 [4,1; 6,9]
Tumoransprechen, IRC / BIRC basiert						
Objektive Ansprechrates (ORR) <sup>d</sup>	63 / 128 (49,2)	49,22 [40,3; 58,2]	8 / 116 (6,9)	6,9 [3,0; 13,1]*	45 / 115 (39,1)	39,1 [30,2; 48,7]*
Dauer des Ansprechens (DOR) <sup>e</sup>	39 / 63 (61,9)	14,9 [10,9; 20,4]	4 / 8 (50,0)	8,3 [3,5; n.a.]	29 / 45 (64,4)	6,9 [5,4; 8,9]
Krankheitskontrollrate (DCR) <sup>d</sup>	105 / 128 (82,0)	82,03 [74,3; 88,3]	42 / 116 (36,2)	36,2 [27,5; 45,7]*	88 / 115 (76,5)	76,5 [67,7; 83,9]*
ZNS-Ansprechen; IRC / BIRC basiert						
Objektive ZNS- Ansprechrates (CORR) <sup>d</sup> nach RECIST	23 / 38 (60,5)	60,53 [43,4; 76,0]	2 / 67 (3,0)	3,0 [0,4; 10,4]*	7 / 66 (10,6)	10,6 [4,4; 20,6]*
Dauer des ZNS- Ansprechens (CDOR) <sup>e</sup> - nach RECIST	14 / 23 (60,9)	11,1 [8,8; n.a.]	0 / 2 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	5 / 7 (71,4)	8,3 [2,7; 8,8]

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

Endpunkte	Alectinib Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup> ASCEND-5		Ceritinib <sup>b</sup> ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>
ZNS-Progressionsrate (CPR) <sup>d</sup> - nach RECIST	41 / 149 (27,5)	27,5 [20,5; 35,4]	35 / 67 (52,2)	52,2 [39,7; 64,6]*	47 / 66 (71,2)	71,2 [58,8; 81,7]*
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-C30 <sup>f</sup>						
Schmerzen	20 / 42 (47,6)	14,9 [7,3; 21,4] <sup>c</sup> 455 [223; 651] <sup>e</sup>	38 / 116 (32,8)	3,1 [1,2; 6,9]	64 / 115 (55,7)	2,8 [1,5; 7,1]
Dyspnoe	17 / 42 (40,5)	17,9 [12,4; n.a.] <sup>c</sup> 545 [378; n.a.] <sup>e</sup>	27 / 116 (23,3)	4,1 [1,7; n.a.]	45 / 115 (39,1)	11,0 [4,4; n.a.]
Schlafstörungen	18 / 42 (42,9)	13,8 [5,5; n.a.] <sup>c</sup> 421 [168; n.a.] <sup>e</sup>	30 / 116 (25,9)	4,1 [2,8; 12,5]	51 / 115 (44,3)	7,2 [2,8; n.a.]
Fatigue	23 / 42 (54,8)	9,7 [2,8; 16,8] <sup>c</sup> 295 [85; 512] <sup>e</sup>	50 / 116 (43,1)	1,0 [0,8; 2,1]	73 / 115 (63,5)	1,5 [1,4; 2,8]
Diarrhoe	11 / 41 (26,8)	22,8 [15,4; n.a.] <sup>c</sup> 695 [470; n.a.] <sup>e</sup>	20 / 116 (17,2)	8,3 [5,7; n.a.]	82 / 115 (71,3)	0,9 [0,9; 1,4]
Übelkeit und Erbrechen	15 / 42 (35,7)	21,9 [14,0; n.a.] <sup>c</sup> 666 [427; n.a.] <sup>e</sup>	28 / 116 (24,1)	5,6 [2,4; n.a.]	82 / 115 (71,3)	0,9 [0,8; 1,4]
Appetitverlust	10 / 42 (23,8)	n.a. [22,8; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [695; n.a.] <sup>e</sup>	29 / 116 (25,0)	3,7 [1,6; n.a.]	74 / 115 (64,3)	1,5 [1,1; 2,8]
Obstipation	21 / 42 (50,0)	12,9 [3,0; 22,0] <sup>c</sup> 393 [91; 671] <sup>e</sup>	24 / 116 (20,7)	7,0 [3,6; n.a.]	40 / 115 (34,8)	n.a. [5,8; n.a.]
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik mittels EORTC-QLQ-LC13 <sup>f</sup>						



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

Endpunkte	Alectinib Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup> ASCEND-5		Ceritinib <sup>b</sup> ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>
Dyspnoe	20 / 40 (50,0)	9,9 [4,2; n.a.] <sup>c</sup> 301 [127; n.a.] <sup>e</sup>	41 / 116 (35,3)	2,1 [1,0; 5,5]	61 / 115 (53,0)	4,2 [1,5; 7,1]
Husten	17 / 42 (40,5)	13,8 [9,7; n.a.] <sup>c</sup> 421 [295; n.a.] <sup>e</sup>	25 / 116 (21,6)	5,7 [2,8; n.a.]	35 / 115 (30,4)	n.a. [9,1; n.a.]
Bluthusten	2 / 42 (4,8)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	4 / 116 (3,4)	n.a. [8,6; n.a.]	4 / 115 (3,5)	n.a.
Wunder Mund	13 / 42 (31,0)	22,0 [11,1; n.a.] <sup>c</sup> 671 [338; n.a.] <sup>e</sup>	27 / 116 (23,3)	5,6 [2,8; n.a.]	30 / 115 (26,1)	n.a. [11,0; n.a.]
Dysphagie	13 / 42 (31,0)	23,5 [12,8; n.a.] <sup>c</sup> 714 [391; n.a.] <sup>e</sup>	22 / 116 (19,0)	6,8 [3,3; n.a.]	27 / 115 (23,5)	n.a.
Periphere Neuropathie	15 / 42 (35,7)	n.a. [5,6; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [169; n.a.] <sup>e</sup>	35 / 116 (30,2)	2,9 [1,7; 9,0]	35 / 115 (30,4)	n.a. [7,2; n.a.]
Alopezie	9 / 40 (22,5)	n.a. [n.a.; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [n.a.; n.a.] <sup>e</sup>	55 / 116 (47,4)	1,0 [0,8; 1,4]	19 / 115 (16,5)	n.a.
Brustschmerzen	8 / 42 (19,0)	n.a. [21,4; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [651; n.a.] <sup>e</sup>	20 / 116 (17,2)	7,1 [4,2; n.a.]	39 / 115 (33,9)	18,0 [7,0; n.a.]
Schmerzen in Arm / Schulter	16 / 42 (38,1)	19,2 [12,5; n.a.] <sup>c</sup> 584 [379; n.a.] <sup>e</sup>	26 / 116 (22,4)	5,6 [3,6; n.a.]	32 / 115 (27,8)	n.a. [13,6; n.a.]
Sonstige Schmerzen	17 / 41 (41,5)	12,2 [6,9; n.a.] <sup>c</sup> 372 [211; n.a.] <sup>e</sup>	42 / 116 (36,2)	2,1 [1,0; 5,7]	51 / 115 (44,3)	5,6 [3,1; 19,7]

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

Endpunkte	Alectinib Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup> ASCEND-5		Ceritinib <sup>b</sup> ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 <sup>f</sup>						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	16 / 42 (38,1)	21,4 [5,5; n.a.] <sup>e</sup> 651 [168; n.a.] <sup>e</sup>	35 / 116 (30,2)	6,2 [1,1; 11,1]	62 / 115 (53,9)	3,0 [1,5; 11,0]
Funktionsskalen						
Körperliche Funktion	18 / 42 (42,9)	16,8 [4,2; n.a.] <sup>c</sup> 512 [127; n.a.] <sup>e</sup>	37 / 116 (31,9)	2,9 [1,5; 7,0]	51 / 115 (44,3)	9,9 [4,2; n.a.]
Rollenfunktion	19 / 42 (45,2)	15,2 [4,2; n.a.] <sup>c</sup> 464 [127; n.a.] <sup>e</sup>	43 / 116 (37,1)	1,7 [0,9; 3,3]	59 / 115 (51,3)	5,6 [1,8; 8,5]
Emotionale Funktion	16 / 42 (38,1)	19,3 [11,1; n.a.] <sup>c</sup> 587 [338; n.a.] <sup>e</sup>	20 / 116 (17,2)	7,0 [3,6; n.a.]	36 / 115 (31,3)	n.a. [11,0; n.a.]
Kognitive Funktion	24 / 42 (57,1)	8,5 [4,2; 15,2] <sup>c</sup> 260 [127; 463] <sup>e</sup>	27 / 116 (23,3)	n.a. [1,8; n.a.]	59 / 115 (51,3)	4,4 [2,8; 9,5]
Soziale Funktion	15 / 42 (35,7)	n.a. [8,5; n.a.] <sup>c</sup> n.a. [259; n.a.] <sup>e</sup>	46 / 116 (39,7)	1,4 [0,9; 5,5]	67 / 115 (58,3)	2,8 [1,4; 8,3]

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

Endpunkte	Alectinib Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		Docetaxel / Pemetrexed <sup>b</sup> ASCEND-5		Ceritinib <sup>b</sup> ASCEND-5	
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup> Median (Tage) [95 %-KI] <sup>e</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>c</sup> Rate [95 %-KI] <sup>d</sup>
<p>BIRC: Blinded Independent Review Committee (bei ASCEND-5); IRC: Independent Review Committee (bei NP28761 und NP28673)                      KI: Konfidenzintervall                      n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.a.: nicht auswertbar, im Nutzendossier Original mit „nicht erreicht“ gekennzeichnet [8]; n.v. nicht verfügbar; n.z.: nicht zutreffend                      a: Gepoolte Population aus erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage, gepoolte Darstellung aus Studie NP28761 und NP28673. [86]                      b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder Ceritinib behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie. [8, 11, 12]                      c,e: Der ursprünglich in Tagen ausgewiesene Median unter Alectinib für Symptomatik und Lebensqualität wurde zusätzlich in Monaten angegeben, um eine Vergleichbarkeit mit den Daten aus PROFILE 1014 zu gewährleisten.                      f: Die Fragebögen EORTC-QLQ- C30 und LC13 wurden nur in der Studie NP28761 erhoben.                      *Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)</p>						

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

Tabelle 4-237: Zusammenfassende Ergebnisse für die Verträglichkeit, aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation gepoolt) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
<b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</b>											
Patienten mit UE	224 / 225 (99,6)	99,56 [97,53; 99,92]	168 / 169 (99,4)	n.v.	99,41 [96,75; 99,99]	112 / 113 (99,1)	0,1 [0,1; 0,2]	99,12 [95,17; 99,98]	115 / 115 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	100,00 [96,84; 100,00]
Patienten mit UE Grad ≥ 3	91 / 225 (40,4)	40,44 [34,24; 46,97]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit UE Grad 3	74 / 225 (32,9)	32,89 [27,08; 39,27]	n.v.	n.v.	n.v.	44 / 113 (38,9)	n.v.	38,94 [29,91; 48,56]	71 / 115 (61,7)	n.v.	61,74 [52,21; 70,65]
Patienten mit UE Grad 4	10 / 225 (4,44)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	28 / 113 (24,8)	n.v.	24,78 [17,14; 33,78]	18 / 115 (15,7)	n.v.	15,65 [9,55; 23,61]
Patienten mit UE Grad 5	7 / 225 (3,1)	3,11 [1,52; 6,28]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit SUE	46 / 225 (20,4)	20,44 [15,69; 26,19]	47 / 169 (27,8)	210 [202; 284]	27,81 [21,20; 35,21]	36 / 113 (31,9)	10,1 [3,5; n.a.]	31,86 [23,41; 41,29]	49 / 115 (42,6)	11,9 [9,4; 18,0]	42,61 [33,44; 52,17]
Patienten mit Behandlungs- abbruch we- gen UE	14 / 225 (6,2)	6,22 [3,74; 10,17]	24 / 169 (14,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	14,20 [9,32; 20,39]	11 / 113 (9,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	9,74 [4,96; 16,75]	18 / 115 (15,7)	n.a. [n.a.; n.a.]	15,65 [9,55; 23,61]

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
<b>Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen</b>											
Patienten mit AESI											
Gastro-intestinale Erkrankungen	151 / 225 (67,1)	67,11 [60,73; 72,92]	n.v.	n.v.	n.v.	65 / 113 (57,5)	1,5 [0,7; 3,2]	57,52 [47,87; 66,77]	108 / 115 (93,9)	0,1 [0,1; 0,3]	93,91 [87,86; 97,52]
Gastro-intestinale Erkrankungen Grad ≥ 3	10 / 225 (4,4)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit UE ≥ 10 %</b>											
Obstipation	85 / 225 (37,8)	37,78 [31,70; 44,27]	51 / 169 (30,2)	260 [249; 287]	30,18 [23,37; 37,70]	15 / 113 (13,3)	n.v.	13,27 [7,62; 20,95]	22 / 115 (19,1)	n.v.	19,13 [12,40; 27,52]
Diarrhoe	42 / 225 (18,7)	18,67 [14,12; 24,27]	22 / 169 (13,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	13,02 [8,34; 19,04]	20 / 113 (17,7)	n.v.	17,70 [11,16; 26,00]	83 / 115 (72,2)	n.v.	72,17 [63,05; 80,13]
Übelkeit	51 / 225 (22,7)	22,67 [17,68; 28,57]	99 / 169 (58,6)	26 [22; 66]	58,58 [50,76; 66,09]	26 / 113 (23,0)	n.v.	23,01 [15,61; 31,87]	76 / 115 (66,1)	n.v.	66,09 [56,67; 74,65]
Erbrechen	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,3]	60 / 169 (35,5)	249 [249; 499]	35,50 [28,31; 43,22]	6 / 113 (5,3)	n.v.	5,31 [1,97; 11,20]	60 / 115 (52,2)	n.v.	52,17 [42,66; 61,58]

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
<b>Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Fatigue	76 / 225 (33,8)	33,78 [27,92; 40,18]	65 / 169 (38,5)	237 [148; 237]	38,46 [31,09; 46,24]	32 / 113 (28,3)	n.v.	28,32 [20,24; 37,57]	31 / 115 (27,0)	n.v.	26,96 [19,11; 36,03]
Asthenie	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	41 / 169 (24,3)	249 [247; 280]	24,26 [18,01; 31,44]	21 / 113 (18,6)	n.v.	18,58 [11,89; 26,99]	26 / 115 (22,6)	n.v.	22,61 [15,33; 31,35]
Periphere Ödeme	63 / 225 (28,0)	28,00 [22,54; 34,20]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Kopfschmerzen	47 / 225 (20,9)	20,89 [16,09; 26,67]	n.v.	n.v.	n.v.	17 / 113 (15,0)	n.v.	15,04 [9,02; 22,99]	22 / 115 (19,1)	n.v.	19,13 [12,40; 27,52]
Schwindel	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.z.	n.z.	n.z.	7 / 113 (6,2)	n.v.	6,20 [2,53; 12,35]	10 / 115 (8,7)	n.v.	8,70 [4,25; 15,41]
Schlaflosigkeit	23 / 225 (10,2)	10,22 [6,91; 14,87]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Gewichtszunahme	33 / 225 (14,7)	14,67 [10,64; 19,88]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Patienten mit AESI											
Interstitielle Lungenerkrankung	1 / 225 (0,4)	0,44 [0,08; 2,47]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
(ILD)											
Akute intersti-tielle Pneumo-nitis	0 / 225 (0,0)	0,00 [0,00; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Husten	48 / 225 (21,3)	21,33 [16,49; 27,14]	n.v.	n.v.	n.v.	18 / 113 (15,9)	n.v.	15,93 [9,72; 24,00]	16 / 115 (13,9)	n.v.	13,91 [8,17; 21,61]
Dyspnoe	40 / 225 (17,8)	17,78 [13,34; 23,30]	n.z.	n.z.	n.z.	21 / 113 (18,6)	n.v.	18,58 [11,89; 26,99]	20 / 115 (17,4)	n.v.	17,39 [10,96; 25,57]
Infektionen der oberen Atemwege	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes</b>											
Patienten mit AESI											
Muskuläre UE, Anstieg der Kreatinphosphokinase:											
Erkrankungen der Skelett-muskulatur und des Bin-degewebes	63 / 225 (28,0)	28,00 [22,54; 34,20]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Muskel-erkrankungen	78 / 225 (34,7)	34,67 [28,75; 41,10]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
Enzymuntersuchungen	38 / 225 (16,9)	16,89 [12,56; 22,33]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Myalgie	57 / 225 (25,3)	25,33 [20,10; 31,40]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	4 / 115 (3,5)	n.v.	3,48 [0,96; 8,67]
Arthralgie	25 / 225 (11,1)	11,11 [7,64; 15,89]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	12 / 115 (10,4)	n.v.	10,44 [5,51; 17,52]
Rückenschmerzen	28 / 225 (12,4)	12,44 [8,75; 17,40]	n.v.	n.v.	n.v.	8 / 113 (7,1)	n.v.	7,08 [3,11; 13,47]	25 / 115 (21,7)	n.v.	21,74 [14,59; 30,40]
<b>Patienten mit Lebererkrankungen</b>											
Patienten mit AESI											
Hepatozelluläre oder cholestatiche Schäden sowie abnormale Leberfunktionstests:											
Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen	76 / 225 (33,8)	33,78 [27,92; 40,18]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.



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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	36 / 225 (16,0)	16,00 [11,79; 21,35]	n.v.	n.v.	n.v.	5 / 113 (4,4)	n.v.	4,43 [1,45; 10,02]	42 / 115 (36,5)	n.v.	36,52 [27,74; 46,01]
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	31 / 225 (13,8)	13,78 [9,88; 18,89]	n.v.	n.v.	n.v.	10 / 113 (8,8)	n.v.	8,85 [4,33; 15,67]	49 / 115 (42,6)	n.v.	42,61 [33,44; 52,17]
Hyperbilirubinämie	27 / 225 (12,0)	12,00 [8,38; 16,90]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Patienten mit AESI											
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 / 225 (41,3)	41,33 [35,1; 47,86]	n.v.	n.v.	n.v.	39 / 113 (34,5)	12,0 [5,3; n.a.]	34,51 [25,82; 44,04]	39 / 115 (33,9)	n.a. [10,4; n.a.]	33,91 [25,35; 43,33]
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Hautauschlag	30 / 225 (13,3)	13,33 [9,50; 18,40]	19 / 169 (11,2)	n.a. [n.a.; n.a.]	11,24 [6,91; 17,00]	12 / 113 (10,6)	n.v.	10,62 [5,61; 17,82]	13 / 115 (11,3)	n.v.	11,30 [6,16; 18,56]

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
Photo-sensibilität	26 / 225 (11,6)	11,56 [8,01; 16,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie generelle Blutuntersuchungen</b>											
Patienten mit AESI											
Hämatopoetische Zytopenie	51 / 225 (22,7)	22,67 [17,68; 28,57]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Lipase erhöhung	0 / 225 (0,0)	0,0 [0,0; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Amylase erhöhung	0 / 225 (0,0)	0,0 [0,0; 1,68]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Hyperglykämie	10 / 225 (4,4)	4,44 [2,43; 7,99]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Patienten mit UE ≥ 10 %											
Anämie	33 / 225 (14,7)	14,67 [10,64; 19,88]	n.z.	n.z.	n.z.	5 / 113 (4,4)	n.v.	4,43 [1,45; 10,02]	0 / 115 (0,0)	n.v.	0,00 [0,00; 3,16]
<b>Patienten mit Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Patienten mit AESI											
Abnormale Nierenfunktion:											

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	32 / 225 (14,2)	14,22 [10,26; 19,39]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Nieren- und Harnwegsuntersuchungen sowie Harnuntersuchung	15 / 225 (6,7)	6,67 [4,08; 10,71]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Akutes Nierenversagen	2 / 225 (0,9)	0,89 [0,24; 3,18]	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit Augenerkrankungen</b>											
Patienten mit AESI											
Augenerkrankungen	42 / 225 (18,7)	18,67 [14,12; 24,27]	n.v.	n.v.	n.v.	13 / 113 (11,5)	n.v.	11,50 [6,27; 18,87]	12 / 115 (10,4)	n.v.	10,44 [5,51; 17,52]
Sehstörungen Grad ≥ 3	0 / 225 (0,0)	0,00 [0,00; 1,68]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
<b>Patienten mit kardialen Ereignissen</b>											
Patienten mit AESI											
Verlängerung des QT-Intervalls	2 / 225 (0,9)	0,89 [0,24; 3,18]	n.z.	n.z.	n.z.	0 / 113 (0)	n.v.	0,00 [0,00; 3,21]	13 / 115 (11,3)	n.v.	11,30 [6,16; 18,56]

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

Studie / Endpunkte	Alectinib		Platinbasierte Kombinationschemotherapie <sup>b</sup>			Docetaxel / Pemetrexed <sup>c</sup>			Ceritinib <sup>c</sup>		
	Gepoolt <sup>a</sup> (NP28761 und NP28673)		PROFILE 1014			ASCEND-5			ASCEND-5		
	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Rate [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Tage) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 %KI]	Patienten mit Ereignis n / N (%)	Median (Monate) [95 %KI]	Rate* [95 % KI]
Bradykardie	16 / 225 (7,1)	7,11 [4,42; 11,24]	n.z.	n.z.	n.z.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

KI: Konfidenzintervall

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse

a: Für die Gesamtpopulation wurden die Daten der Gesamtpopulationen aus beiden Studien gepoolt (NP28761 und NP28673). Sie besteht aus Patienten der Teilpopulationen „Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen“ und „Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen“ sowie Patienten, die in keiner der beiden Teilpopulationen enthalten sind, da ihre Vorbehandlung nicht der Vorgabe durch den G-BA entspricht. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz werden die Ergebnisse aller mit Crizotinib vorbehandelten Patienten dargestellt. [86]

b: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt wurden, Darstellung der Ergebnisse des Chemotherapiearms der PROFILE 1014 Studie [9]

c: Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die mit Ceritinib bzw. Docetaxel oder Pemetrexed behandelt wurden, nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib, Darstellung der Ergebnisse des Ceritinibarms bzw. des Chemotherapiearms der ASCEND-5 Studie.[8]

\*Eigene Berechnung (Clopper Pearson Konfidenzintervall)

## 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.*

#### **Evidenzstufe**

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden den einarmigen interventionellen pivotalen Phase I/II Studien NP28761 und NP28673 entnommen. Bei den berücksichtigten Studien per se handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. [49]

Einzelne Endpunkte dieser Studien werden im Dossier in einen vergleichenden Kontext gesetzt, der z.T. den Evidenzgrad für diese Endpunkte erhöht. Voraussetzung dafür ist eine höhere Belastbarkeit dieser Endpunkte innerhalb der pivotalen Studien.

Dieser vergleichende Kontext ergibt sich folgendermaßen:

- Die Daten des Endpunkts Gesamtüberleben aus den beiden Studien NP28761 und NP28673 werden im Rahmen eines Propensity-Score-Verfahrens einer externen Kohorte gegenübergestellt. Dies entspricht einer Verbesserung des Evidenzgrades um eine Stufe auf Evidenzgrad III (retrospektiv vergleichende Studie).
- Für weitere Endpunkte der Studien NP28761 und NP28673 wie ORR, DOR, CORR, CDOR und Verträglichkeitsendpunkte, die von Zulassungsbehörden in einarmigen Phase II-Studien als aussagekräftig verstanden werden, über einen deskriptiven Vergleich (nicht adjustiert und indirekt). [101]

#### **Studienqualität**

Bei den im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studien handelt es sich nicht um RCTs, sondern um einarmige interventionelle Studien. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien, die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien und einzelner Endpunkte erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien.

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss

2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die Kriterien für die qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II Studien
6. IRC-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Alle genannten Kriterien werden im Folgenden genauer untersucht:

#### **(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss**

Der konsekutive Patienteneinschluss ist nicht direkt nachweisbar. Wichtige Aspekte dafür sind:

- Ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an nicht eingeschlossenen Patienten nach dem Screening über die Studienarme hinweg
- Nur wenige Screening-Failures
- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Im Folgenden werden diese Aspekte für die beiden Studien NP28761 und NP28673 dargestellt:

Insgesamt nahmen 91 Zentren an den beiden Studien teil. Lediglich acht Zentren (8,8 %) schlossen keinen einzigen Patienten ein. Über alle Studienzentren hinweg lag der Anteil der Patienten, die nach dem Screening in die Studien eingeschlossen wurden, bei 76 % (Phase I und II, ohne Midazolam-Substudie).

Der Anteil der Screening-Failures war damit gering. Wenn ein Biomarker (ALK-Positivität) als Einschlusskriterium definiert ist, ergeben sich in solchen Fällen oft höhere Anteile von Screening-Failures. Damit ist die Einschussrate so hoch, dass ein selektierter selektiver Patienteneinschluss nicht erwartbar ist.

Darüber hinaus ist festzuhalten, dass zwei Studien mit jeweils multizentrischem Ansatz und gleichzeitiger Rekrutierung innerhalb der Studie einen verzerrten bzw. selektiven Patienteneinschluss nahezu unmöglich machen.

Die Multizentrität der Studien, die hohe Einschussrate sowie die überlappenden Patienteneinschlüsse weisen auf einen konsekutiven Patienteneinschluss hin. Eine Selektion von Patienten ist unter diesen Rahmenbedingungen fast unmöglich. Der konsekutive Patienteneinschluss für die nicht randomisierten, nicht vergleichenden interventionellen Studien wird daher als gegeben angesehen.

Unter Berücksichtigung der vier Prüfkriterien für den konsekutiven Patienteneinschluss wird deutlich, dass es sich bei den beiden Zulassungsstudien NP28761 und NP28673 um einarmige Studien von hoher Studienqualität handelt. Sie erfüllen alle der vier zuvor genannten Aspekte.

**(ad 2) A priori definiertes Studienziel,**

**(ad 3) Adäquates statistisches Design und**

**(ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten**

Die beiden Zulassungsstudien weisen ein prädefiniertes Studienziel auf, das im jeweiligen Studienprotokoll beschrieben ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1). [87, 90] Die Studienvisiten, die Behandlungsschemata und weitere Studienaspekte sind ebenfalls in den Protokollen beschrieben und gemäß Good Clinical Practice geregelt.

In den CSRs beider Studien verweist Roche auf die *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*, die zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien SOPs empfiehlt. [55, 56]

Sowohl FDA als auch EMA haben für beide Studien das Studiendesign und –ziel als adäquat für eine Zulassung bewertet. Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anlegt.

**(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II Studien und (ad 6) IRC-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente**

In den Zulassungsstudien NP28761 und NP28673 von Alectinib wurden die patientenrelevanten Endpunkte ORR, DOR, CORR, CDOR, PFS, OS und Verträglichkeit sowie in einer Studie darüber hinaus noch die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

Bei diesen einarmigen Phase II-Studien ist zwischen stärker belastbaren und weniger belastbaren Endpunkten zu unterscheiden.

Als stärker belastbar gelten:

### **Gesamtüberleben**

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns. [101]

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden kann. Gemäß FDA ist dieser Endpunkt universell akzeptiert, da er ein direktes Maß des Nutzens der Therapie darstellt, das leicht und präzise zu messen ist. [101]

In den Studien NP28761 und NP28673 wurde das Gesamtüberleben als Zeit von der ersten Alectinib Gabe bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Somit misst das Gesamtüberleben direkt die Mortalität im Zeitraum der klinischen Studie und ist unmittelbar patientenrelevant.

Um für diesen patientenrelevanten und belastbaren Endpunkt eine Effektschätzung gegenüber einer Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurde über die Erhebung der Studie hinaus ein Propensity-Score-Verfahren durchgeführt.

### **Objektive Ansprechrate (ORR)**

Die von der FDA beschriebene Definition für die ORR ist die Summe der Patienten mit partieller und kompletter Remission. Bei einer Tumorerkrankung, für die Spontanremissionen nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich sind, wie der im vorliegenden Dossier betrachteten Indikation, kann die ORR den Behandlungseffekt gegenüber der natürlichen Erkrankung plausibel darstellen. [101] Deshalb ist die ORR auch in einarmigen onkologischen Studien ein belastbarer Endpunkt.

Da die Bestimmung der ORR eine vom Beurteiler abhängige subjektive Bewertungskomponente hat, ist die Bewertung des Tumoransprechens durch ein unabhängiges Komitee (IRC-Bewertung) unter Anwendung von standardisierten und präspezifizierten Kriterien (z.B. RECIST) ein wichtiges Qualitätskriterium (FDA) zur korrekten Beurteilung des Tumoransprechens.

In den Zulassungsstudien NP28761 und NP28673 wurden sowohl die Definition wie auch die unabhängige Bewertung umgesetzt.

Dieser Endpunkt ist in den beiden Studien belastbar interpretierbar.



**Dauer des Ansprechens (DOR)**

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem frühesten nach RECIST messbaren Ansprechen (ORR) und dem frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes. Die Dauer des Ansprechens ist bei Tumorerkrankungen ohne Spontanremissionen bzw. mit sehr seltenen Spontanremissionen ein direktes plausibles Maß für den Effekt eines Medikamentes. Die Zeit bis zum Progress bedeutet für den Patienten einen stabilen Krankheitszustand mit einer Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung. Da dieser Endpunkt auf der ORR basiert, ist auch dieser Endpunkt belastbar interpretierbar.

**Objektive ZNS-Ansprechrates (CORR)**

Die CORR ist definiert als der Anteil der Patienten, der ein partielles (Partial Response, PR) oder vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) der ZNS-Läsionen gemäß RECIST (Version 1.1) zeigte, die zu Studienbeginn gemessen worden waren. Die Auswertung erfolgte für diejenigen Patienten, deren Ansprechen auf die Therapie bewertbar war (Response Evaluable Population) und die zu Studienbeginn messbare ZNS-Läsionen aufwiesen.

Da die Bestimmung der CORR ebenso wie die Bestimmung der ORR eine vom Beurteiler abhängige subjektive Bewertungskomponente hat, ist die Bewertung des ZNS-Tumoransprechens ebenfalls durch ein unabhängiges Komitee (IRC-Bewertung) unter Anwendung von standardisierten und präspezifizierten Kriterien erfolgt.

Viele Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Hirnmetastasen. Nicht alle Hirnmetastasen jedoch verursachen Symptome. Da Hirnmetastasen nicht bei allen Patienten symptomatisch sind und manche Symptome wie z.B. Kopfschmerzen und kognitive Defizite so unspezifisch sein können, dass sie keine klaren Rückschlüsse auf die Ursache zulassen, lässt sich der Effekt einer Therapie auf Hirnmetastasen anhand von Symptomen nicht valide messen. Entsprechend kommt dem Tumoransprechen im ZNS eine große Bedeutung zu.

Die CORR misst den Anteil der Patienten, bei denen sich die Hirnmetastasen infolge der systemischen Therapie zurückbilden. Sie ist damit ein direktes Maß für die Verringerung der intrakraniellen Tumormasse. [18]

Dieser Endpunkt ist in den beiden zulassungsrelevanten Studien patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

**Dauer des ZNS-Ansprechens (CDOR)**

Die CDOR ist definiert als die Zeit von der ersten Beobachtung eines ZNS-Ansprechens (Partial Response, PR oder Complete Response, CR) bis zur ersten Beobachtung einer ZNS-

Progression oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Auswertung erfolgte durch das IRC nach den RECIST- (Version 1.1) für die Patienten, deren Ansprechen auf die Therapie bewertbar war („Response Evaluable Population“) und die eine PR oder CR auf zu Baseline messbaren ZNS-Läsionen zeigten.

Da dieser Endpunkt auf der CORR basiert, ist auch dieser Endpunkt ebenfalls patientenrelevant und im aktuellen Setting belastbar interpretierbar.

### **Verträglichkeit**

Die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen sind sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns. [101] Eine Dokumentation erfolgte ab der ersten Alectinib-Gabe bis 28 Tage nach letzter Alectinib-Gabe.

Damit sind diese Endpunkte auch in diesen einarmigen Studiensetting patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

Als weniger belastbar in einem nicht randomisierten Studiendesign gelten die im Weiteren genannten Endpunkte. Diese werden aus Gründen der Vollständigkeit dargestellt, aber lediglich in einem Einzelfall unmittelbar für die Bewertung herangezogen.

### **Symptomatik (aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13)**

Die Symptomatik der Erkrankung ist, wenn sie vom Patienten berichtet wird, immer patientenrelevant. Dies wurde in der Studie NP28761 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 misst die für Patienten mit Krebserkrankungen typischen Symptome Dyspnoe, Schmerzen, Fatigue und Schlafstörungen sowie Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe. [44]

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für die Indikation Lungenkarzinom entwickelt. Er misst die für Lungenkrebs typischen Symptome Dyspnoe bei verschiedenen Aktivitäten (Ruhebedingungen, Gehen, Treppensteigen), Husten, Bluthusten, Brustschmerzen und Schmerzen in Arm / Schulter. [45]

Aus dieser Vielzahl von Symptomen wurde für die Nutzenbewertung die Dyspnoe ausgewählt. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant, die Messung in einarmigen Studien jedoch verzerrt und die Ergebnisse in diesem Studiensetting wegen des variablen natürlichen Verlaufs weniger belastbar.

### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen erster Dosis Alectinib und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien in der gültigen Version 1.1. oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintritt.

Für Patienten der Zielpopulation im vorliegenden Dossier ist eine kurative Therapie nicht indiziert, da eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist. Im Vordergrund der Therapie steht daher ein möglichst langes Aufrechterhalten des aktuellen Gesundheitszustands durch eine Verzögerung der Krankheitsprogression. [19] Dadurch kann auch die Verschlechterung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität verzögert werden. Dies ist unmittelbar patientenrelevant. Außerdem wird infolge einer Progression eine Umstellung der Therapie erforderlich, die wiederum zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen kann. Der Wert von PFS wird daher sowohl im Verzögern des Verschlechterns tumorbedingter Symptomatik als auch im Verzögern des Bedarfs für Folgetherapien, ausgelöst durch Tumorprogression, gesehen. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) bewertet ein verlängertes PFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. [41] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. [42]

In den einarmigen Studien NP28761 und NP28673 wurde PFS anhand der genannten Kriterien als Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression durch den Prüfarzt (INV-bewertetes PFS) und unabhängig durch das Independent Review Committee (IRC-bewertetes PFS) beurteilt. Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in der Onkologie sehr variabel, so dass ohne einen vergleichenden Kontrollarm keine belastbar interpretierbaren Ergebnisse erzeugt werden können. [101]

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet wird und direkt seine Lebensqualität betrifft. Sie wurde in der Studie NP28761 mittels des etablierten, validierten krebsspezifischen Instrumentes EORTC QLQ-C30 gemessen. [44, 45]

Allerdings ist die Messung der Lebensqualität in einarmigen Studien stark verzerrt und ohne eine interne Kontrolle nicht belastbar interpretierbar.

### **Fazit**

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit OS, ORR, DOR, CORR, DCOR und Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können und über die Beschreibung eines über die eigentlichen Studiendaten hinausgehenden Kontextes (Propensity-Score-Verfahren bzw. deskriptive

(nicht adjustierte indirekte Vergleiche) auch als Effekte interpretierbar sind. Diese wurden mit dem Symptom Schmerzen in Arm / Schulter um einen sehr patientenrelevanten Endpunkt aus einem validierten Patientenfragebogen ergänzt.

#### **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 Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib im Anwendungsgebiet nach Vorbehandlung mit Crizotinib erfolgt im vorliegenden Dossier auf Basis der beiden einarmigen Studien NP28761 und NP28673 zu Alectinib und für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich anhand eines adjustierten Vergleichs mit Daten einer externen Kohorte im Rahmen eines Propensity-Score-Verfahrens. Da die beiden einarmigen Studien im Hinblick auf Studiendesign und Ein- und Ausschlusskriterien vergleichbar sind, wurden sie für die Analysen gepoolt und entsprechend der vom G-BA definierten Teilpopulationen aufgeteilt.

- 1) Für die Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommt, wurden aus dem Datenpool die Patienten herangezogen, die als Vortherapie ausschließlich Crizotinib erhalten hatten. Patienten mit weiteren Vortherapien wurden für die Auswertungen in dieser Teilpopulation nicht berücksichtigt.

- 2) Für die Teilpopulation der Patienten, die zusätzlich zur Vorbehandlung mit Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten hat und für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommt, wurden aus dem Datenpool die Patienten herangezogen, die vor Crizotinib eine platinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten hatten und aufgrund ihres Allgemeinzustandes (ECOG-PS 0-2) für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kamen.
- 3) Für die Teilpopulation der Patienten, die nicht für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommt und für die die zweckmäßige Vergleichstherapie daher BSC ist, liegen keine Daten aus den Studien zu Alectinib vor. Eine Aussage zum Zusatznutzen kann nicht abgeleitet werden.

Für den adjustierten Vergleich zum Gesamtüberleben standen Daten aus der Flatiron Health Datenbank zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um eine US-amerikanische Datenbank, die Behandlungsdaten aus 220 Krebszentren und 700 weiteren Kliniken von insgesamt 725.000 Patienten mit Krebserkrankungen enthält. Damit erfasste die Datenbank im Jahr 2016 17 % der Krebsneuerkrankungen in den USA. Für das Anwendungsgebiet von Alectinib waren Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben für die platinbasierte Kombinationschemotherapie und für die Therapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed verfügbar. Diese stammten mehrheitlich von kaukasischen Patienten. Da die Daten auf individueller Patientenebene vorlagen, konnte der adjustierte Vergleich durchgeführt werden. Dieser entspricht einer höheren Evidenzstufe als ein deskriptiver Vergleich von Behandlungsarmen.

Für den Vergleich der Ergebnisse zu weiteren Endpunkten wurden die Studien PROFILE 1014 (platinbasierte Kombinationschemotherapie) und ASCEND-5 (Docetaxel bzw. Pemetrexed; Ceritinib) herangezogen. Die Studie PROFILE 1014 untersucht die platinbasierte Kombinationschemotherapie im Vergleich zu Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Da Patienten in dieser Studie keine Vorbehandlung mit Crizotinib erhalten haben, entspricht sie nicht exakt dem Anwendungsgebiet von Alectinib, stellt aber mangels anderer Daten die beste Annäherung dar. Daher wurde die Studie PROFILE 1014 für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC berücksichtigt, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie in Frage kommen. Für die Teilpopulation der Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, wurde die randomisierte kontrollierte Studie ASCEND-5 im Rahmen der systematischen Studienrecherche für das vorliegende Dossier identifiziert. Sie untersucht Ceritinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed. Da für den Vergleich dieser Studien mit den Studien zu Alectinib keine Brückenkomparatoren zur Verfügung stehen, konnte kein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Andere indirekte adjustierte Vergleiche ohne Brückenkomparatoren setzen Informationen auf der Ebene von individuellen Patientendaten voraus. Da die Ergebnisse der Studien PROFILE 1014 und ASCEND-5 nur als aggregierte Daten vorlagen, werden sie im vorliegenden Dossier in einem deskriptiven nicht-adjustierten Vergleich gegenübergestellt.

**Mortalität**

Der Zusatznutzen von Alectinib für den Endpunkt Gesamtüberleben wird gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed anhand der Ergebnisse des adjustierten Vergleichs mit Daten der Flatiron Health Datenbank abgeleitet. Für Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, wird für die Bewertung des Zusatznutzens der deskriptive Vergleich mit Daten zu Ceritinib aus der Studie ASCEND-5 herangezogen.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Für die Therapie mit Alectinib zeigte sich im adjustierten Vergleich mit Daten aus der Flatiron Health Datenbank zu platinbasierter Kombinationschemotherapie eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR: 0,42, 95 %KI [0,24; 0,71]). In der Studienkohorte wurde das mediane Überleben nicht erreicht (95% KI [20,0;n.a.]), in der Flatiron Kohorte betrug es 21,9 Monate (95% KI [7,5; 21,9]).

Die Kovariablen waren in der Alectinib Kohorte und der Flatiron Kohorte ausgeglichen. Daher kann von einer unverzerrten und genauen Effektschätzung ausgegangen werden. Sensitivitätsanalysen anhand der nicht balancierten Kohorten zeigen, dass der Punktschätzer nur wenig von dem der balancierten Kohorten abweicht (HR: 0,51, 95 %KI [0,22; 1,15]). Allerdings gilt für die unbalancierten Kohorten, dass die Effektschätzung durch eine ungleiche Verteilung der Kovariablen erschwert wird. Somit liegt eine höhere Unsicherheit vor, die sich in breiteren Konfidenzintervallen zeigt. Trotz der kleinen Fallzahl der Flatiron Kohorte liefern diese Analysen konsistente, interpretierbare und robuste Ergebnisse.

Numerisch ergibt sich ein deutlicher und signifikanter Überlebensvorteil der Alectinib Kohorte. Die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls befindet sich unterhalb des Schwellenwertes von 0,85. Dies entspricht einem **erheblichen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie. Da für diese Teilpopulation keine Daten zu Ceritinib vorliegen, wird von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Ceritinib ausgegangen.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Im adjustierten Vergleich mit Daten aus der Flatiron Health Datenbank zu Docetaxel bzw. Pemetrexed zeigte sich ein großer Überlebensvorteil für die Behandlung mit Alectinib (HR; 0,35, 95 %KI [0,24; 0,51]). Das mediane Überleben betrug in der Studienkohorte 24 Monate ( 95% KI [21,2;n.a.]) und in der Flatiron Kohorte 11,3 Monate (95% KI [11,3; 11,3]).

Die beiden Kohorten ließen sich nicht bzgl. aller Kovariaten ausbalancieren. Deshalb muss das Hazard Ratio für sich alleine mit Vorsicht interpretiert werden. Da der Punktschätzer auch in der Sensitivitätsanalyse konsistent war und für einen sehr starken Effekt zwischen den Kohorten spricht, kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nur partiell auf Confounder zurückzuführen ist. Das entspricht einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed.

Der deskriptive Vergleich von Alectinib und Ceritinib zeigte, dass Patienten in Behandlung mit Alectinib mehr als 6 Monate länger (24,4 Monate; 95 %KI [21,2; n.a.]) lebten, als Patienten unter Behandlung mit Ceritinib (18,1 Monate; 95 %KI [13,4; 23,9]). Entsprechend wird von einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen** von Alectinib gegenüber Ceritinib ausgegangen.

<p><b>Morbidität</b></p> <p>Als Behandlungsziele in der Morbidität stehen für Patienten der Zielpopulation sowohl die die Verzögerung von Progression als auch die Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik im Vordergrund. Voraussetzung hierfür ist jeweils das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung.</p>	
<p><i>Tumoransprechen</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Die Mehrzahl der Patienten (58,5 %, 95 %KI [42,1; 73,7]) sprach auf die Behandlung mit Alectinib an und das für einen langen Zeitraum (11,2 Monate, 95 %KI [8,0; n.a.]). Die Krankheitskontrollrate betrug 78,1 % (95 %KI [62,4; 89,4]).</p> <p>Die Daten zeigen, dass die Tumorlast in Behandlung mit Alectinib reduziert wird und damit die Voraussetzung für eine Verzögerung von Tumorprogression und Symptomverschlechterung geschaffen werden kann.</p> <p>Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien lagen in dieser Teilpopulation keine Vergleichsdaten vor. Daher wird der Zusatznutzen gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Ceritinib jeweils als <b>nicht quantifizierbar</b> bewertet.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>In dieser Teilpopulation sprach nahezu die Hälfte der Patienten (49,2 %, 95 %KI [40,3; 58,2]) auf die Therapie mit Alectinib an. Für Docetaxel bzw. Pemetrexed betrug die objektive Ansprechrates 6,9 % (95 %KI [3,0; 13,1] und für Ceritinib 39,1 % (95 %KI [30,2; 48,7]). Das Ansprechen hielt unter Alectinib 14,9 Monate (95 %KI [10,9; 20,4]) an und dauerte damit deutlich länger als bei Docetaxel bzw. Pemetrexed (8,3 Monate; 95 %KI [3,5; n.e.] und Ceritinib (6,9 Monate; 95 %KI [5,4; 8,9]). Die Krankheitskontrollrate war mit 82,0 % (95 %KI [74,3; 88,3]) unter Alectinib ebenfalls besser als unter Docetaxel bzw. Pemetrexed (36,2 %; 95 %KI [27,5; 45,7]) und unter Ceritinib (76,5 %; 95 %KI [67,7; 83,9]).</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Alectinib im Vergleich zu Docetaxel bzw. Pemetrexed eine deutliche Verbesserung des Tumoransprechens. Dies entspricht einem <b>nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen</b>. Die Verbesserung durch Alectinib im Vergleich zu Ceritinib entspricht einem <b>nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich geringen Zusatznutzen</b>.</p>
<p><i>ZNS-Ansprechen</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Für die Mehrzahl der Patienten mit Hirnmetastasen konnte die intrakranielle Tumorlast unter Alectinib verringert werden. 70,0 % (95 %KI [34,8; 93,3]) der Patienten zeigten ein ZNS-spezifisches Tumoransprechen. Dieses hielt im Median 3,7 Monate (95 %KI [2,2; n.a.]) an.</p> <p>Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei Hirnmetastasen entspricht dies einer deutlichen Verringerung der ZNS-spezifischen Tumorlast. Dadurch kann eine Progression und auch der meist damit verbundene Therapiewechsel verzögert werden, der insbesondere bei multiplen Hirnmetastasen zu einem Wechsel auf die Ganzhirnbestrahlung führen kann. Diese ist so lange wie möglich hinauszuzögern, da die Ganzhirnbestrahlung langfristig mit irreversiblen Ein-</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Auch in dieser Teilpopulation zeigten mehr als die Hälfte der Patienten in Behandlung mit Alectinib ein ZNS-spezifisches Tumoransprechen (60,5 %, 95 %KI [43,4; 76,0]). Unter Docetaxel bzw. Pemetrexed waren es 3,0 % (95 %KI [0,4; 10,4]) und unter Ceritinib 10,6 % (95 %KI [4,4; 20,6]). Gegenüber der Behandlung mit Docetaxel bzw. Pemetrexed handelt es sich hiermit um eine Verbesserung um das 20-fache. Dies entspricht einem dramatischen Effekt von Alectinib. Das ZNS-Ansprechen dauerte in Behandlung mit Alectinib im Median 11,1 Monate, 95 %KI [8,8; n.a.] und mit Ceritinib 8,3 Monate, 95 %KI [2,7; 8,8]. Für Docetaxel bzw. Pemetrexed war die mediane Dauer aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht berechenbar. Mit Alectinib kann die ZNS-spezifische Tumorlast am stärksten</p>



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

<p>schränkungen der Lebensqualität verbunden ist. Zudem kann durch das ZNS-spezifische Ansprechen bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen eine Verschlechterung von ZNS-spezifischen Symptomen und bei asymptomatischen Patienten die Entwicklung von ZNS-spezifischen Symptomen verzögert werden.</p> <p>Da keine Daten zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien vorlagen, wird gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie und gegenüber Ceritinib jeweils ein <i>nicht quantifizierbarer</i> Zusatznutzen angenommen.</p>	<p>verringert und dadurch eine Progression und der meist damit verbundene Therapiewechsel verzögert werden. Dies ist bei Hirnmetastasen besonders wichtig, da ein Therapiewechsel zu einem Wechsel auf die Ganzhirnbestrahlung führen kann, die langfristig mit irreversiblen Einschränkungen der Lebensqualität verbunden ist. Zudem kann eine Verschlechterung von ZNS-spezifischen Symptomen bzw. die Entwicklung von ZNS-spezifischen Symptomen verzögert werden. Entsprechend wird gegenüber Docetaxel bzw. Pemetrexed ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> und gegenüber Ceritinib ein <b>nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen</b> angenommen.</p>
<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p>	
<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Das mediane PFS betrug unter Alectinib 8,4 Monate (95 %KI [5,6; 16,7], IRC) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 7,0 Monate (95 %KI [6,8; 8,2], IRR). Eine Progression und der meist damit verbundene Therapiewechsel kann unter Alectinib in moderatem Ausmaß verzögert werden.</p>	<p><u>Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen</u></p> <p>Unter Alectinib betrug das mediane PFS 8,8 Monate (95 R% KI [6,3; 12,6], IRC), unter Docetaxel bzw. Pemetrexed 1,6 Monate (95 %KI [1,4; 2,8], BIRC) und unter Ceritinib 5,4 Monate (95 %KI [4,1; 6,9], BIRC). Die Verzögerung von Progression und möglichem Therapiewechsel um mehr als 6 Monate entspricht einer deutlichen Verbesserung im Vergleich zu Chemotherapie.</p>

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

*Symptomatik*

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Das patientenrelevante lungenkrebspezifische Symptom **Dyspnoe** wurde sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 (1 Items) als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 (3 Items) erfasst. Die Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe war unter Alectinib in beiden Fällen länger als für die platinbasierte Kombinationschemotherapie (EORTC-QLQ-LC13: 4,2 Monate (95 %KI [1,4; n.a.]) vs. 1,4 Monate (95 % KI [0,6; 2,1]; EORTC-QLQ-C30: Median nicht erreicht (95 %KI [2,8; n.a.]) vs. 8,7 Monate (95 %KI [4,7; 8,7])). Die unterschiedlichen Zeiten bis zur Verzögerung unter Alectinib resultieren aus dem Einsatz der beiden Fragebögen und lassen sich durch die unterschiedlichen Operationalisierungen von Dyspnoe erklären. Im EORTC-QLQ-C30 wird diese mit einem allgemeinen Item gemessen, im EORTC-QLQ-LC13 wird anhand von drei Items nach Dyspnoe in verschiedenen konkreten Alltagssituationen gefragt.

**Husten** verschlechterte sich unter Alectinib im Median nach 13,8 Monaten (95 %KI [6,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie wurde die Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht (95 %KI [5,2; n.a.]). Für **Bluthusten** wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter platinbasierter Kombinationschemotherapie erreicht.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

In dieser Teilpopulation dauerte es meist viele Monate, bis sich die Symptome verschlechterten. Die **Dyspnoe** nahm in Abhängigkeit von der Operationalisierung nach 17,9 Monaten (95 %KI [12,4; n.a.], EORTC-QLQ-C30) bzw. nach 9,9 Monaten (95 %KI [4,2; n.a.], EORTC-QLQ-LC13) zu. Für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed betrug die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe (EORTC-QLQ-LC13) 2,1 Monate (95 % KI [1,0; 5,5]), für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 4,2 Monate (95 % KI [1,5; 7,1]).

**Husten** verschlechterte sich im Median nach 13,8 Monaten (95 % KI [6,8; n.a.]) unter Alectinib und nach 5,7 Monaten (95 % KI [2,8; n.a.]) unter Docetaxel / Pemetrexed. Unter Behandlung mit Ceritinib wurde der Median nicht erreicht. Für **Bluthusten** wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter den zweckmäßigen Vergleichstherapien erreicht.

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

*Symptomatik*

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

Die Zeit bis zur Verschlechterung von **Schmerzen** lag unter Alectinib bei 10,2 Monaten (95 %KI [2,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bei 2,2 Monaten (95 %KI [1,3; 4,3]). **Schmerzen in Arm / Schulter** verschlechterten sich in Behandlung mit Alectinib im Median nach 12,2 Monaten (95 %KI [7,7; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 8,7 Monaten (95 %KI [6,5; n.a.]). Für **Brustschmerzen** und **sonstige Schmerzen** wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib nicht erreicht, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug der Median jeweils 6,5 Monate (Brustschmerzen: 95 %KI [6,5; n.a.], sonstige Schmerzen: 95 %KI [4,2; n.a.]).

Auch für die folgenden Symptome zeigte sich ein Vorteil für Alectinib. Eine Verschlechterung von **Schlafstörungen** trat unter Alectinib nach 16,8 Monaten (95 %KI [6,9; n.a.]) auf, unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 3,6 Monaten (95 %KI [1,5; 8,7]). Bis zur Verschlechterung der **Fatigue** dauerte es unter Alectinib 9,7 Monate (95 %KI [2,8; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 0,4 Monate (95 %KI [0,3; 0,6]).

Für **Schmerzen** betrug die Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib 14,9 Monate (95 %KI [7,3; 21,4]), unter Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 3,1 Monate (95 % KI [1,2; 6,9]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,52; 7,1]). Zur Verschlechterung von **Schmerzen in Arm / Schulter** kam es bei Patienten unter Alectinib im Median nach 19,2 Monaten (95 % KI [12,5; n.a.]), unter Docetaxel/Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,6; n.a.]). Für Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Bei Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed verschlechterten sich Brustschmerzen im Median nach 7,1 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 18,0 Monaten (95 % KI [7,0; n.a.]). **Sonstige Schmerzen** verschlechterten sich unter Alectinib nach 12,2 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]), unter Docetaxel/Pemetrexed nach 2,1 Monaten (95 % KI [1,0; 5,7]) und unter Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [3,1; 19,7]).

Die Verschlechterung weiterer Symptome wie **Schlafstörungen** und **Fatigue** konnte unter Alectinib am längsten verzögert werden. **Schlafstörungen** verschlechterten sich unter Alectinib nach 13,8 Monaten (95 %KI [5,5; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 4,1 Monaten (95 % KI [2,8; 12,5]) und unter Ceritinib nach 7,2 Monaten (95 % KI [2,8; n. b.]). **Fatigue** verschlechterte sich bei Patienten unter Alectinib 9,7 Monate (95 % KI [2,8; 16,8]), für Patienten in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 1,0 Monate (95 % KI [0,8; 2,1]) mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,4; 2,8]).

**Symptomatik**

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

Für **Diarrhoe** (95 % KI [15,4; n.a.]), **Übelkeit und Erbrechen** (95 % KI [16,6; n.a.]) und **Appetitverlust** (95 % KI [n.a.; n.a.]) war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Unter platinbasierter Kombinationschemotherapie betrug sie für Diarrhoe 6,5 Monate (95 % KI [3,7; 22,3]), für Übelkeit und Erbrechen 0,5 Monate (95 % KI [0,4; 0,7]) und für Appetitverlust 1,4 Monate (95 % KI [0,5; 2,9]). Ein Vergleich der Konfidenzintervalle lässt darauf schließen, dass der Zeitraum bis zur Verschlechterung dieser Symptome unter Alectinib jeweils deutlich länger ist. Die Zeit bis zur Verschlechterung von **Obstipation** betrug unter Alectinib 1,4 Monate (95 % KI [1,4; 4,2]) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 1,2 Monate (95 % KI [0,5; 2,9]).

Die Symptome **wunder Mund und Dysphagie** traten unter Alectinib nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zu Verschlechterung wurde jeweils nicht erreicht. Unter der platinbasierten Kombinationstherapie war der Anteil der von diesen Symptomen betroffenen Patienten deutlich höher. Die Zeit bis zur Verschlechterung betrug für wunden Mund 4,4 Monate (95 % KI [2,9; 6,5]) und für Dysphagie 8,7 Monate (95 % KI [5,7; n.a.]).

Die **periphere Neuropathie** verschlechterte sich unter Alectinib erst nach 12,9 Monaten (95 % KI [6,9; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie bereits nach 4,9 Monaten (95 % KI [3,5; 22,3]). **Alopezie** trat unter Alectinib nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zu Verschlechterung wurde nicht erreicht. Die Zeit bis zur Verschlechterung unter der platinbasierten Kombinationstherapie betrug für Alopezie 3,5 Monate (95 % KI [2,1; 4,7]).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zeigt sich, dass deren Verschlechterung unter Alectinib deutlich länger verzögert werden kann, als unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Aus dieser Vielzahl von Symptomen wurde für die Nutzenbewertung stellver-

Auch die gastrointestinalen Symptome **Diarrhoe** sowie **Übelkeit und Erbrechen** wurden unter Alectinib länger verzögert. Für die Diarrhoe waren dies 22,8 Monate (95 % KI [15,4; n.a.]), in Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed 8,3 Monate (95 % KI [5,7; n. b.]) und in Behandlung mit Ceritinib 0,9 Monate (95 % KI [0,9; 1,4]). Übelkeit und Erbrechen verschlechterten sich unter Alectinib nach 21,9 Monaten (95 % KI [14,0; n.a.]) unter Docetaxel / Pemetrexed nach 5,6 Monaten (95 % KI [2,4; n. b.]) und unter Ceritinib nach 0,9 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]). Die Zeit bis zur Verschlechterung von **Obstipation** betrug unter Alectinib 12,9 Monate (95 % KI [3,0; 22,0]) und unter Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n. b.]). Unter Ceritinib wurde der Median nicht erreicht (95 % KI [5,8; n. b.]). Für das Symptom **Appetitverlust** wurde der Median unter Alectinib nicht erreicht, bei Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed betrug er 3,7 Monate (95 % KI [1,6; n. b.]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib 1,5 Monate (95 % KI [1,1; 2,8]).

Bis zur Verschlechterung des Symptoms **wunder Mund** dauerte es unter Alectinib im Median 22,0 Monate (95 % KI [11,1; n.a.] und unter Docetaxel / Pemetrexed 5,6 Monate [2,8; n.a.]). Bei Patienten unter Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht. Die **Dysphagie** verschlechterte sich in Behandlung mit Alectinib nach 23,5 Monaten [95 % KI [12,8; n.a.] und in Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed nach 6,8 Monaten (95 % KI [3,3; n.a.]). Bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde der Median nicht erreicht.

Für **periphere Neuropathie** und **Alopezie** wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung weder unter Alectinib noch unter Ceritinib erreicht. Unter Docetaxel / Pemetrexed verschlechterte sich die periphere Neuropathie nach 2,9 Monaten (95 % KI [1,7; 9,0]), die Alopezie nach 1,0 Monaten (95 % KI [0,8; 1,4]).

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik beim ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC zeigt sich, dass deren Verschlechterung unter Alectinib deutlich länger verzögert werden kann, als unter platinbasierter Kombinationschemotherapie.

Aus dieser Vielzahl von Symptomen wurde für die Nutzenbewertung stellver-

---

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

---

*Symptomatik*

Die Symptome wurden sowohl mit dem EORTC-QLQ-C30 als auch mit dem EORTC-QLQ-LC13 erfasst. Manche Symptome sind in den beiden Fragebögen jeweils unterschiedlich operationalisiert.

trend für die Symptomatik das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter ausgewählt. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant. Die durch Alectinib gewonnene Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter entspricht gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich geringen Zusatznutzen**. Da für Ceritinib keine Vergleichsdaten vorliegen, wird gegenüber dieser ZVT von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ausgegangen.

trend für die Symptomatik das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter ausgewählt. Dieser Endpunkt ist unmittelbar patientenrelevant. Die durch Alectinib gewonnene Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in Arm / Schulter entspricht gegenüber Docetaxel/Pemetrexed einem **nicht quantifizierbaren, mindestens jedoch beträchtlichen Zusatznutzen** und gegenüber Ceritinib einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich geringen Zusatznutzen**.

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

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Ein weiteres Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC ist der möglichst lange Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Der **allgemeine Gesundheitszustand** verschlechterte sich unter Alectinib nach 10,2 Monaten (95 % KI [5,1; n.a.]), unter platinbasierter Kombinationschemotherapie nach 0,7 Monaten (95 % KI [0,4; 1,4]).

Bis zur Verschlechterung der **körperlichen Funktion** dauerte es unter Alectinib 9,5 Monate (95 % KI [2,8; n.a.]), unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie 3,7 Monate (95 % KI [1,4; n.a.]).

Die **kognitive Funktion** konnte unter Alectinib 6,8 Monate (95 % KI [1,4; 14,0]) und unter platinbasierter Kombinationschemotherapie 2,0 Monate (95 % KI [0,8; 4,2]) aufrechterhalten werden.

Unter Alectinib dauerte es im Median 6,8 Monate (95 % KI [1,8; n.a.]), bis sich die **soziale Funktion** verschlechterte, unter der platinbasierten Kombinationschemotherapie 1,0 Monate (95 % KI [0,5; 3,1]).

Für die **Rollenfunktion** und die **emotionale Funktion** war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib wird stellvertretend der allgemeine Gesundheitszustand herangezogen. Hier zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie. Daher wird ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich mit der ZVT gleichwertiger Zusatznutzen** gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie angenommen.

Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

Für Patienten in Behandlung mit Alectinib betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des **allgemeinen Gesundheitszustands** 21,4 Monate (95 % KI [5,5; n.a.]), für Patienten mit Docetaxel / Pemetrexed 6,2 Monate (95 % KI [1,1; 11,1]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 3,0 Monate (95 % KI [1,5; 11,0]).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der **körperlichen Funktion** betrug in Behandlung mit Alectinib 16,8 Monate (95 % KI [4,2; n.a.]), in Behandlung mit Docetaxel/Pemetrexed 2,9 Monate (95 % KI [1,5; 7,0]) und in Behandlung mit Ceritinib 9,9 Monate (95 % KI [4,2; n.b.]).

Die **kognitive Funktion** verschlechterte sich bei Patienten in Behandlung mit Alectinib im Median nach 8,5 Monaten (95 % KI [4,2; 15,2]) und bei Patienten in Behandlung mit Ceritinib nach 4,4 Monaten (95 % KI [2,8; 9,5]). Für die Behandlung mit Docetaxel / Pemetrexed wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der **kognitiven Funktion** nicht erreicht.

Für die **soziale Funktion** war die mediane Zeit bis zur Verschlechterung unter Alectinib zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, für Patienten unter Docetaxel / Pemetrexed betrug sie 1,4 Monate (95 % KI [0,9; 5,5]) und für Patienten in Behandlung mit Ceritinib 2,8 Monate (95 % KI [1,4; 8,3]).

Die **Rollenfunktion** verschlechterte sich unter Alectinib nach 15,2 Monaten (95 % KI [4,2; n.a.]), unter Docetaxel / Pemetrexed nach 1,7 Monaten (95 % KI [0,9; 3,3]) und unter Ceritinib nach 5,6 Monaten (95 % KI [1,8; 8,5]).

Die **emotionale Funktion** konnte mit Alectinib 19,3 Monate (95 % KI [11,1; n.a.]) aufrechterhalten werden und mit Docetaxel / Pemetrexed 7,0 Monate (95 % KI [3,6; n.b.]). Für Patienten in Behandlung mit Ceritinib wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung nicht erreicht.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib wird stellvertretend der allgemeine Gesundheitszustand herangezogen. Hier zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Docetaxel/Pemetrexed sowie gegenüber Ceritinib. Für Alectinib wird jeweils ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich mit der**

---

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

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Ein weiteres Ziel in der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC ist der möglichst lange Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

men. Da für Ceritinib keine Vergleichsdaten vorlagen, wird von einem **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen ausgegangen.

**ZVT gleichwertiger Zusatznutzen** angenommen.

## Verträglichkeit

Alectinib ist ein sehr gut verträglicher ALK-Inhibitor mit einem deutlich besseren Sicherheitsprofil, als die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Die Ergebnisse der beiden Teilpopulationen Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, und Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, sind vergleichbar.

Patientenrelevante Vorteile von Alectinib lassen sich aus der generellen Verträglichkeit des Arzneimittels ableiten. Diese zeigt sich besonders in der für eine onkologische Therapie hohen Dosisintensität von 94,1 %. Zudem handelt es sich bei der Mehrzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse um leichte (Grad 1: 12,0 %) bis moderate (Grad 2: 47,1 %) UE.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (6,2 %) ist geringer als bei den Vergleichstherapien (Pt: 14,2 %, D/P: 9,7 %, Ceritinib: 15,7 %). Ereignisse vom Schweregrad 3 (32,9 %) und 4 (4,4 %) sowie SUE (20,4 %) sind ebenfalls seltener als bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien (Grad 3 UE: D/P: 38,9 %, Ceritinib: 61,7 %; Grad 4 UE: D/P: 24,8 %; Ceritinib: 15,7 %; SUE: Pt: 27,8 %, D/P: 31,9 %, Ceritinib: 42,6 %;). Die meisten unerwünschten Ereignisse waren gut behandelbar und reversibel. UE Grad 5 traten unter Alectinib bei 3,1 % der Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse, die häufig bei anderen ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren beobachtet werden, sind unter Alectinib seltener. Interstitielle Lungenerkrankungen, schwere Sehstörungen und Verlängerung des QT-Intervalls traten nicht oder nur vereinzelt auf. Gastrointestinale Erkrankungen wurden fast ausschließlich in leichtem bis moderatem Schweregrad beobachtet. Dies ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Therapie mit Ceritinib, unter der die gastrointestinale Toxizität stark ausgeprägt ist (hohe Inzidenz und hoher Anteil an Grad 3 / 4 UE) und die QT-Intervallverlängerung ein besonderes Sicherheitsrisiko darstellt.

Medizinisch relevante Komplikationen einer Chemotherapie, wie Knochenmarksdepression und damit verbundenen febrilen Neutropenien und Infektionen, werden bei Alectinib wesentlich seltener dokumentiert. Zusätzlich treten Gewichtsverlust, Alopezie, Übelkeit (Pt: 58,6 %) und Erbrechen (Pt: 35,5 %), die das Wohlbefinden der Patienten während einer Chemotherapie deutlich einschränken, bei Alectinib in erheblich geringerem Ausmaß auf.

Durch die Therapie mit Alectinib kommt zu einer bedeutsamen Vermeidung derjenigen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die für eine Therapie mit Ceritinib oder eine Chemotherapie charakteristisch sind. Diese Vorteile sind medizinisch relevant und stellen für Patienten eine erhebliche Verbesserung dar. Für die Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, liegt gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen** vor. Da zu Ceritinib in dieser Teilpopulation keine Daten vorliegen, wird von einem **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ausgegangen. In der Teilpopulation der Patienten, die nach Vorbehand-



lung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen, liegt jeweils ein **nicht quantifizierbarer, wahrscheinlich beträchtlicher Zusatznutzen** vor.

### **Subgruppenanalysen**

Mit Subgruppenanalysen wird überprüft, ob sich der Therapieeffekt in einer Subgruppe vom Therapieeffekt in der Gesamtpopulation unterscheidet. Dies ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien möglich. Im vorliegenden Dossier wurden daher für die Analysen, die ausschließlich Studienarme deskriptiv gegenüberstellen bzw. ausschließlich auf den einarmigen Phase II Studien basieren, keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den adjustierten Vergleich mittels Propensity-Score-Analysen wurde ebenfalls auf Subgruppenanalysen verzichtet. Eine modellbasierte Auswertung der Subgruppen hätte eine Änderung des Propensity-Score-Modells zur Folge, das jedoch bereits auf größtmöglicher Vollständigkeit basiert und die bestverfügbare Evidenz darstellt. Aus Gründen der formalen Vollständigkeit werden die Studienergebnisse deskriptiv für die Subgruppen dargestellt. Hierfür werden die in den Studien präspezifizierten Subgruppen sowie die nach SGB V relevanten Subgruppen berücksichtigt.

### **Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext**

Diese Ergebnisse sind sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Rasse, als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien wie ECOG-Status, Histologie und Metastasierungsmuster und behandlungsbezogener Aspekte wie Vortherapien und Chemotherapiekombinationen auf den deutschen Versorgungskontext von Patienten mit ALK-positivem NSCLC im palliativen Therapiesetting übertragbar.

### **Ableitung, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier wurden mit Gesamtüberleben, Tumoransprechen, ZNS-Ansprechen und Verträglichkeit unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die in den einarmigen Studien belastbar interpretiert werden können. Diese sind über die Beschreibung eines über die Studiendaten hinausgehenden Kontextes (Propensity-Score-Verfahren bzw. deskriptive (nicht adjustierte indirekte Vergleiche) auch als Effekte interpretierbar. Unterstützend wird für die Ableitung des Zusatznutzens das Symptom Schmerzen in Arm / Schulter und der allgemeine Gesundheitszustand berücksichtigt.

Für Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen, leitet sich der Zusatznutzen von Alectinib folgendermaßen ab:

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

Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie	Ausmaß des ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß des ZN
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	Erhebliche Verbesserung (HR: 0,42; 95%KI [0,24; 0,71]) (adjustierter Vergleich)	Erheblich	Alectinib: Median noch nicht erreicht 95%KI [20,0; n.a.]	Nicht quantifizierbar*
<b>Morbidität</b>				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*	Alectinib: mehr als 50 % der Patienten für fast 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*
ZNS-Ansprechen (COR, DCOR)	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	Nicht quantifizierbar*	Alectinib: mehr als 2/3 der Patienten für mehr als 3 Monate	Nicht quantifizierbar*
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehrere Monate später	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gering	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 1 Jahr	Nicht quantifizierbar*
<b>Lebensqualität</b>				
Allg. Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Verschlechterung mehr als 9 Monate später	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 10 Monaten	Nicht quantifizierbar*
<b>Verträglichkeit</b>				
	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE Häufige Komplikationen der Chemotherapie (febrile Neutropenie, Infektionen, Gewichtsverlust) kein Sicherheitsrisiko bei Alectinib	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	Alectinib: Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE	Nicht quantifizierbar*

\*da keine Vergleichsdaten vorhanden

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie** basiert auf der erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, unterstützt durch das gute systemische Tumoransprechen, das gute ZNS-Ansprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Da zur Bewertung des **Zusatznutzens von Alectinib gegenüber Ceritinib** keine Vergleichsdaten vorliegen, ist das Ausmaß **nicht quantifizierbar**. Die Datenbasis sind einarmige Studien. Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

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

Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>	<b>Alectinib vs. Ceritinib</b>	<b>Ausmaß des ZN</b>
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben</b>	Erhebliche Verbesserung (HR: 0,35; 95% KI [0,24; 0,51])* (adjustierter Vergleich)	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	Mehr als 6 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich
<b>Morbidität</b>				
Tumoransprechen (ORR, DOR)	7-fach höher, 6 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich	10% höher, 8 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gering
ZNS-Ansprechen (COR, DCOR)	20-fach höher, fast 1 Jahr länger	Erheblich	6-fach höher 3 Monate länger	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich be- trächtlich
Schmerzen in Arm / Schulter	Verschlechterung mehr als 1 Jahr später	Nicht quantifizierbar, mindestes jedoch be- trächtlich	Alectinib: Verschlechterung nach mehr als 19 Monaten Ceritinib: Median nicht erreicht	Nicht quantifizierbar
<b>Lebensqualität</b>				
<b>Allg. Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	Mehr als 3-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT	7-fach längere Zeit bis zur Verschlechterung	Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich gleichwertig mit ZVT
<b>Verträglichkeit</b>				

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Alectinib vs. Docetaxel/Pemetrexed	Ausmaß des ZN	Alectinib vs. Ceritinib	Ausmaß des ZN
	<p>Alectinib:                      Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel                      Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Häufige Komplikationen der Chemotherapie (febrile Neutropenie, Infektionen, Gewichtsverlust) kein Sicherheitsrisiko bei Alectinib</p>	<p>Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich</p>	<p>Alectinib:                      Mehrzahl der UE leicht bis moderat, gut und leicht therapierbar, reversibel                      Geringe Inzidenz: UE Grad 3 und Grad 4, SUE und Therapieabbrüche wegen UE</p> <p>Med. bedeutsame und patientenrelevante UE (z.B. gastrointestinale Ereignisse, QT-Intervallverlängerung) seltener als bei Ceritinib, fast nur niedriger Schweregrad</p>	<p>Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich</p>
<p>*Unsicherheit und Verzerrungspotential aufgrund geringer Patientenzahl</p>				

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel/Pemetrexed** basiert auf der sehr deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens und dem außergewöhnlich guten ZNS-Ansprechen (dramatischer Effekt), unterstützt durch das gute systemische Tumoransprechen und die deutlich bessere Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien, Daten der FIH-Datenbank (adjust. Vergleich) und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

Der **Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Ceritinib** basiert auf der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, dem guten systemischen Tumoransprechen und guten ZNS-Ansprechen sowie der deutlich besseren Verträglichkeit. Diese Endpunkte sind auch in einarmigen Studien belastbar. Zudem wird die Zeit bis zur Verschlechterung des patientenrelevanten Symptoms Schmerzen in Arm / Schulter und des allgemeinen Gesundheitszustands deutlich verzögert. Insgesamt entspricht dies einem **nicht quantifizierbaren, wahrscheinlich beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Datenbasis sind einarmige Studien und RCT (deskript. Vergleich). Die Aussagesicherheit ist ein **Anhaltspunkt**.

#### 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 4-238: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen	Beträchtlich (ggü. platinbasierter Kombinationschemotherapie) Nicht quantifizierbar (ggü. Ceritinib)
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen	Beträchtlich (ggü. Docetaxel/Pemetrexed) Nicht quantifizierbar, wahrscheinlich beträchtlich (ggü. Ceritinib)
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib nicht in Frage kommen	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht (ggü. BSC)

#### 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.*

Da für Alectinib lediglich einarmige Studien verfügbar waren, konnte kein indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt werden. Andere indirekte adjustierte Vergleiche ohne Brückenkomparatoren setzen Informationen auf der Ebene von individuellen Patientendaten voraus. Diese lagen in Form von Daten einer US-amerikanischen Datenbank (Flatiron Health Datenbank) vor, allerdings ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Mit diesen Daten wurde ein adjustierter Vergleich anhand von Propensity Score Analysen durchgeführt (siehe Kapitel 4.2.5.6). [16]

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Bei der Recherche für Alectinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz derzeit in Form von zwei interventionellen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studien vorliegt (NP28761 und NP28673). Diese sind Basis des vorliegenden Dossiers sowie auch Basis der Zulassung von Alectinib.

Darüber hinaus wurde die randomisierte kontrollierte Studie ALUR identifiziert. Da zu dieser Studie bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers keine Informationen vorlagen, die den Anforderungen der Nutzenbewertung (gem. Verfahrensordnung) entsprechen (Datenanalysen, die für die Beantwortung der Dossierfragestellung ausreichende Primärdaten und entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements geforderte Informationen enthalten), konnte die Studie nicht in das vorliegende Dossier eingeschlossen werden. Sollten Daten zu dieser Studie noch im Verlauf des Verfahrens zur Verfügung stehen, werden diese nachgereicht.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

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

worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

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

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



#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

##### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### **NP28761-Studie**

##### **Studienberichte, Studienprotokoll zur NP28761-Studie**

Roche. NP28761/AF-002JG: Clinical Study Report – A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Report No. 1061912. Stand: 05.2015. 2015. [56]

Roche. NP28761: Clinical Study Protocol – A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Protocol No.AF-002JG (NP28761). Version 8.0 Stand April 2016. 2016. [87]

Der Studienbericht beinhaltet die Daten der Primäranalyse (Datenschnitt vom 24.10.2014). [56]

Die weiteren Datenschnitte werden in diesen Dokumenten berichtet:

Roche. 90-DAY SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802). September 2015. 2015. [83] (Datenschnitt vom 27.04.2015)

Roche. CLINICAL OVERVIEW ADDENDUM SECTION 2.5 Alectinib - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. 2016. [84] (Datenschnitt vom 22.01.2016)

Roche. EU SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802) - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. Stand: 07.2016. 2016. [85] (Datenschnitt vom 22.01.2016)

##### **Publikationen zur NP28761-Studie**

Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10): 1119-28. [29]

Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2): 234-242. [69]

##### **Studienregistereinträge zur NP28761-Studie**

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01871805. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805> [Zugriff: 14.02.2017]. 2016. [72]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028> [Zugriff: 14.02.2017]. 2014. [73]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: JapicCTI-121820. A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016. [74]

### **NP28673-Studie**

#### **Studienberichte, Studienprotokoll zur NP28673-Studie**

Roche. NP28673: Clinical Study Report – An open-label, non-randomized, multicenter Phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment. Report No.1060154. Stand: 05.2015. 2015. [55]

Roche. NP28673: Clinical Study Protocol – AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF R05424802 GIVEN ORALLY TO NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. Version: 6. April 2016. Stand: 14.04.2016. 2016. [90]

Der Studienbericht beinhaltet die Daten der Primäranalyse vom 18.08.2014. [55] Die weiteren Datenschnitte werden in diesen Dokumenten berichtet:

Roche. 90-DAY SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802). September 2015. 2015. [83] (Datenschnitt vom 27.04.2015)

Roche. CLINICAL OVERVIEW ADDENDUM SECTION 2.5 Alectinib - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. 2016. [84] (Datenschnitt vom 08.01.2015 und vom 01.02.2016)

Roche. EU SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802) - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. Stand: 07.2016. 2016. [85] (Datenschnitt vom 01.02.2016)

#### **Publikation zur NP28673-Studie**

Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-8. [68]

### **Studienregistereinträge zur NP28673-Studie**

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 04.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111> [Zugriff: 14.02.2017]. 2016. [75]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: NCT01801111. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. Stand: 05.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111> [Zugriff: 15.02.2017]. 2015. [76]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2012-004455-36. An Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Phase I/II Trial of Ro5424802 Given Orally to Non - Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Alk Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004455-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36) [Zugriff: 15.02.2017]. [77]

F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2012-004455-36. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 14.02.2017]. [78]

### **Gemeinsame Dokumente zu den Studien NP28761 und NP28673**

Roche. Zusätzliche Auswertungen zu den NP28673 - und NP28761 - Studien. 2017. [86]

Roche. Patient Disposition aus den Studien NP28761 und NP28673. Datenschnitt vom 22.01.2016 bzw. 01.02.2016. 2016. [88]

Roche. Zuteilung der Patienten nach der Teilpopulation aus den Studien NP28761 und NP28673. Datenschnitt vom 22.01.2016 bzw. 01.02.2016. 2016. [89]

Roche. Patient Narratives zu den NP28673 - und NP28761 - Studien. 2017. [102]

### **Gemeinsame Publikation zu den Studien NP28761 und NP28673**

Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4079-4085. [70]

Weitere Untersuchungen bzw. Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien**Flatiron Health Datenbank**

Roche. Technisches Dokument zum adjustierten Vergleich mit Daten aus Flatiron Health Datenbank. 2017. [16]

**PROFILE 1014-Studie**

Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 18.12.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 19.08.2016]. 2015. [9]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. IQWiG-Berichte – Nr. 396. Auftrag: A16-26. Version: 1.0. [online]. Stand: 27.05.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27\\_A16-26\\_Crizotinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf) [Zugriff: 07.02.2017]. 2016. [13]

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2016. [14]

**ASCEND-5-Studie****Studienregistereinträge**

Novartis Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016. [79]

Novartis Pharma Services AG. EU-CTR: 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 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005637-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36) [Zugriff: 23.02.2017]. [80]

Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been

Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016. [81]

Novartis Pharma Services AG. PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/> [Zugriff: 24.02.2017]. [82]

### **Dokumente zur Nutzenbewertung**

Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27\\_Modul4A\\_Ceritinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf) [Zugriff: 24.01.2017]. 2016. [8]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 471. Auftrag: A16-62. Version: 1.0 [online]. Stand: 22.12.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf). 2016. [10]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-62. IQWiG-Berichte – Nr. 490. Auftrag: A17-05. Version: 1.1 [online]. Stand: 01.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_Addendum.pdf) [Zugriff: 17.03.2017]. 2017. [12]

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf) [Zugriff: 22.03.2017]. 2017. [11]

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.[6]

#### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäss § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-176 zu Alectinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom Stand: 26.04.2016. 2016.

2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.v. (DGHO), Frank Griesinger, Wilfried Eberhardt, Martin Früh, Oliver Gautschi et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Onkopedia Leitlinie [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.

3. Garcia-Campelo, R., Bernabe, R., Cobo, M., Corral, J., Coves, J. et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. Clinical and Translational Oncology 2015; 17(12): 1020-9.

4. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2017. Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Non-Small Cell Lung Cancer 5.2017. © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way. [online]. Stand: 03.2017. URL: <http://www.nccn.org/professionals/> [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.

5. Novello, S., Barlesi, F., Califano, R., Cufer, T., Ekman, S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016; 27(suppl 5): v1-v27.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib

(Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2017.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 [online]. Stand: 22.04.2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf) [Zugriff: 07.05.2015]. 2015.

8. Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27\\_Modul4A\\_Ceritinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf) [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.

9. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 18.12.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 471. Auftrag: A16-62. Version: 1.0 [online]. Stand: 22.12.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf). 2016.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf) [Zugriff: 22.03.2017]. 2017.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-62. IQWiG-Berichte – Nr. 490. Auftrag: A17-05. Version: 1.1 [online]. Stand: 01.03.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_Addendum.pdf) [Zugriff: 17.03.2017]. 2017.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. IQWiG-Berichte – Nr. 396. Auftrag: A16-26. Version: 1.0.



[online]. Stand: 27.05.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27\\_A16-26\\_Crizotinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf) [Zugriff: 07.02.2017]. 2016.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16\\_AM-RI-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RI-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf) [Zugriff: 26.08.2016]. 2016.

16. Roche. Technisches Dokument zum adjustierten Vergleich mit Daten aus Flatiron Health Datenbank. 2017.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Positionspapier [online]. Stand: 04.2016. URL: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier\\_AWMF\\_DGHO\\_Subgruppen.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-8-fruehe-nutzenbewertung-subgruppen/Positionspapier_AWMF_DGHO_Subgruppen.pdf) [Zugriff: 09.02.2017]. 2016.

18. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21.

19. Blumenthal, G. M., Karuri, S. W., Zhang, H., Zhang, L., Khozin, S. et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33(9): 1008-14.

20. de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., Perry, M. C., Reck, M. et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1): 30-6.

21. Lara, P. N., Jr., Redman, M. W., Kelly, K., Edelman, M. J., Williamson, S. K. et al. Disease control rate at 8 weeks predicts clinical benefit in advanced non-small-cell lung

cancer: results from Southwest Oncology Group randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 463-7.

22. Felip, E., Orlov, S., Park, K., Yu, C. J., Tsai, C. M. et al. ASCEND-3: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in ALKi-naive adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC). Abstract 8060. *Journal of Clinical Oncology* 2015; Vol 33, No 15\_suppl (May 20 Supplement).

23. Seto, T., Kiura, K., Nishio, M., Nakagawa, K., Maemondo, M. et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 590-8.

24. Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crino, L. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(25): 2385-94.

25. Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D.-W., Wu, Y.-L., Nakagawa, K. et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(23): 2167-2177.

26. Mok, T., Spigel, D., Felip, E., De Marinis, F., Ahn, M. J. et al. ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients with ALK-rearranged non-small lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib. *ASCO* 2015, Abstract 80592015.

27. Shaw, A. T., Kim, D. W., Mehra, R., Tan, D. S., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(13): 1189-97.

28. Shaw, A. T., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. et al. Evaluation of ceritinib-treated patients with anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and brain metastases in the ASCEND-1 study. Abstract 1293P. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 4): iv426-iv470.

29. Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10): 1119-1128.

30. Chi, A., Komaki, R. Treatment of brain metastasis from lung cancer. *Cancers (Basel)* 2010; 2(4): 2100-37.

31. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft: Gültigkeit abgelaufen [online]. Stand: 02.2010. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-0071\\_S3\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Lungenkarzinoms\\_2010-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf) [Zugriff: 11.09.2015]. 2010.
32. Aoyama, H., Tago, M., Kato, N., Toyoda, T., Kenjyo, M. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1388-95.
33. Meyers, C. A., Smith, J. A., Bezjak, A., Mehta, M. P., Liebmann, J. et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 157-65.
34. Shaw, M. G., Ball, D. L. Treatment of brain metastases in lung cancer: strategies to avoid/reduce late complications of whole brain radiation therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(4): 553-67.
35. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.
36. Guérin, A., Sasane, M., Zhang, J., Culver, K. W., Dea, K. et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 2015; 18(4): 312-22.
37. Tang, V., Rathbone, M., Park Dorsay, J., Jiang, S., Harvey, D. Rehabilitation in primary and metastatic brain tumours: impact of functional outcomes on survival. *J Neurol* 2008; 255(6): 820-7.
38. Welzel, G., Fleckenstein, K., Schaefer, J., Hermann, B., Kraus-Tiefenbacher, U. et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(5): 1311-8.
39. Jena, A., Taneja, S., Talwar, V., Sharma, J. B. Magnetic resonance (MR) patterns of brain metastasis in lung cancer patients: correlation of imaging findings with symptom. *J Thorac Oncol* 2008; 3(2): 140-4.

40. Watanabe, S., Hayashi, H., Okamoto, K., Fujiwara, K., Hasegawa, Y. et al. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. *Clin Lung Cancer* 2016; 17(6): 528-534.
41. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4) [online]. Stand: 12.2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) [Zugriff: 10.04.2015]. 2012.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: [http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g\\_ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g_ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf) [Zugriff: 10.04.2015]. 2010.
43. Mühlbacher, A. C., Bethge, S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ* 2015; 16(6): 657-70.
44. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-76.
45. Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Kaasa, S., Sullivan, M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5): 635-42.
46. Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D. et al. Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Eur J Cancer* 2005; 41(2): 280-7.
47. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16(1): 139-44.
48. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. Stand: 27.3.2014. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff: 04.02.2017]. 2014.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.01.2017. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO\\_2016-10-20\\_iK-2017-01-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf) [Zugriff: 04.02.2017]. 2017.
50. Braun, D. P., Gupta, D., Staren, E. D. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC cancer 2011; 11: 353.
51. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S. et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and Quality of Life Outcomes 2011; 9: 106-106.
52. Roche. Alecensa<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.
53. Novartis Pharma. Zykadia<sup>®</sup> 150 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.
54. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EU RMP V.1.3 - Risk-management plan to the European Medicines Agency. Stand: 12.01.2017. 2017.
55. Roche. NP28673: Clinical Study Report – An open-label, non-randomized, multicenter Phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment. Report No.1060154. Mai 2015. Stand: 05.2015. 2015.
56. Roche. NP28761/AF-002JG: Clinical Study Report – A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Report No. 1061912. May 2015. Stand: 05.2015. 2015.
57. Rosenbaum, P. R., Rubin, D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70(1): 41-55.
58. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behavioral Research 2011; 46(3): 399-424.

59. Hadley, J., Yabroff, K. R., Barrett, M. J., Penson, D. F., Saigal, C. S. et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(23): 1780-93.

60. Austin, P. C., Stuart, E. A. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in Medicine* 2015; 34(28): 3661-3679.

61. Lee, B. K., Lessler, J., Stuart, E. A. Weight Trimming and Propensity Score Weighting. *PloS one* 2011; 6(3): e18174.

62. Stuart, E. A., Cole, S. R., Bradshaw, C. P., Leaf, P. J. The use of propensity scores to assess the generalizability of results from randomized trials. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A, (Statistics in Society)* 2011; 174(2): 369-386.

63. Wolf, J., Oh, I. J., Mazieres, J., de Castro, J., Revil, C. et al. ALUR: a phase 3 study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl\_6): 1290TiP-1290TiP.

64. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.

65. Hoffmann-La Roche. Clinicaltrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.

66. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2015-000634-29. Randomized, Multicenter, Phase Iii, Open-Label Study of Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients Previously Treat [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000634-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29) [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.

67. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS

PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 21.02.2017].

68. Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34(7): 661-8.

69. Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2): 234-242.

70. Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(34): 4079-4085.

71. Scagliotti, G., Kim, T. M., Crinò, L., Liu, G., Gridelli, C. et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl\_6): LBA42\_PR-LBA42\_PR.

72. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01871805. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.

73. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028> [Zugriff: 15.02.2017]. 2014.

74. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: JapicCTI-121820. A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 06.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820> [Zugriff: 28.02.2017]. 2016.

75. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 04.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.

76. F. Hoffmann-La Roche Ltd. ICTRP: NCT01801111. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. Stand: 06.2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.

77. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2012-004455-36. An Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Phase I/II Trial of Ro5424802 Given Orally to Non - Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Alk Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004455-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36) [Zugriff: 27.02.2017].

78. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: 2012-004455-36. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 14.02.2017].

79. Novartis Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.

80. Novartis Pharma Services AG. EU-CTR: 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 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-005637-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36) [Zugriff: 23.02.2017].

81. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.



82. Novartis Pharma Services AG. PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/> [Zugriff: 24.02.2017].

83. Roche. 90-DAY SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802). September 2015. 2015.

84. Roche. CLINICAL OVERVIEW ADDENDUM SECTION 2.5 Alectinib - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. 2016.

85. Roche. EU SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802) - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. Stand: Juli 2016. 2016.

86. Roche. Zusätzliche Auswertungen zu den NP28673 - und NP28761 - Studien. 2017.

87. Roche. NP28761: Clinical Study Protocol – A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Protocol No.AF-002JG (NP28761). Version 8.0 Stand April 2016. 2016.

88. Roche. Patient Disposition aus den Studien NP28761 und NP28673. Datenschnitt vom 22.01.2016 bzw. 01.02.2016. 2016.

89. Roche. Zuteilung der Patienten nach der Teilpopulation aus den Studien NP28761 und NP28673. Datenschnitt vom 22.01.2016 bzw. 01.02.2016. 2016.

90. Roche. NP28673: Clinical Study Protocol – AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF R05424802 GIVEN ORALLY TO NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. Version: 6. April 2016. Stand: 14.04.2016. 2016.

91. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Alectinib: EPAR Product Information [online]. Stand: 11.04.2017. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004164/WC500225707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004164/WC500225707.pdf) [Zugriff: 26.04.2017]. 2017.

92. Socinski, M. A., Evans, T., Gettinger, S., Hensing, T. A., VanDam Sequist, L. et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,

3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5\_suppl): e341S-e368S.

93. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. Stand: 02.02.14. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Zugriff: 07.03.2017]. 2014.

94. Roche. Zuteilung der Patienten nach Ihrer Vortherapie aus den Studien NP28761 und NP28673. Datenschnitt vom 22.01.2016 bzw. 01.02.2016. 2016.

95. Chia, P. L., Mitchell, P., Dobrovic, A., John, T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. Clinical Epidemiology 2014; 6: 423-432.

96. Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen [online]. Stand: 27.06.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1602/2016-06-27_Modul4A_Crizotinib.pdf) [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.

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

98. Wong, D. W.-S., Leung, E. L.-H., So, K. K.-T., Tam, I. Y.-S., Sihoe, A. D.-L. et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. Cancer 2009; 115(8): 1723-1733.

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

100. Perez, C. A., Velez, M., Raez, L. E., Santos, E. S. Overcoming the resistance to crizotinib in patients with non-small cell lung cancer harboring EML4/ALK translocation. Lung Cancer 2014; 84(2): 110-5.

101. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [online]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Zugriff: 10.04.2015]. 2007.

102. Roche. Patient Narratives zu den NP28673 - und NP28761 - Studien. 2017.

103. Accord Healthcare. Paclitaxel Accord® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_PaclitaxelAccord\\_MR\\_29.04.2015.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_PaclitaxelAccord_MR_29.04.2015.pdf) [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.

104. Lilly. Gemzar®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2015.

105. Pierre Fabre Pharma. NAVELBINE® 10 mg/1 ml – 50 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2013.

106. Wagner, L. I., Cella, D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. Br J Cancer 2004; 91(5): 822-8.

107. Accord Healthcare. Docetaxel Accord 20 mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 01.2016. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_DocetaxelAccord\\_MR\\_01.2.2016.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_DocetaxelAccord_MR_01.2.2016.pdf) [Zugriff: 08.02.2017]. 2016.

108. Lilly. ALIMTA®: Fachinformation [online]. Stand: 01.2017. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2017.

109. Accord Healthcare. Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_Cisplatin\\_Accord\\_MR\\_13.04.2015.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_Cisplatin_Accord_MR_13.04.2015.pdf) [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.

110. Hohenegger, M. Drug induced rhabdomyolysis. Current Opinion in Pharmacology 2012; 12(3): 335-339.

111. Accord Healthcare. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [http://accord-healthcare.de/fileadmin/user\\_upload/Produkte/fachinformationen/FI\\_CarboplatinAccord\\_MR\\_13.4.2015.pdf](http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf) [Zugriff: 08.02.2017]. 2015.

112. Pfizer. Xalkori® 200/250 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 11.2016. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 14.03.2017]. 2016.

113. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_b\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensprec\\_pubmed.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm) [Zugriff: 04.05.2015]. 2011.

114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Auftrag: A11-26. Version 1.0 [online]. Stand: 30.01.2012. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005\\_Eribulin\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf) [Zugriff: 26.02.2017]. 2012.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [113]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	89°
S2	alecensa	1°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	0°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	1°
S7	AF-802	1°
S8	RO5424802	7°
S9	"RO 5424802"	0°
S10	"RO542 4802"	0°
S11	CH5424802	39°
S12	"CH 542 4802"	0°
S13	"CH542 4802"	0°
S14	"CH 5424802"	0°
S15	"RO 542 4802"	0°
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	100°
S18	ti(randomized) OR ab(randomized)	435.776*
S19	ti(randomly) OR ab(randomly)	245.953*
S20	ti(placebo) OR ab(placebo)	173.102*
S21	ti(trial)	199.810*
S22	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	174.264*
S23	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	10.448*
S24	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	89.966*

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [113]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S25	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	404.739*
S26	S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25	1.050.884*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.173.034*
S28	S26 NOT S27	970.202*
S29	S16 AND S28	9°
<p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 11.02.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [113]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	172
S2	alecensa	6
S3	RG7853	1
S4	"RG 7853"	0
S5	AF802	1
S6	"AF 802"	1
S7	AF-802	1
S8	RO5424802	9
S9	"RO 5424802"	0
S10	"RO542 4802"	0
S11	CH5424802	64
S12	"CH 542 4802"	0
S13	"CH542 4802"	0
S14	"CH 5424802"	0
S15	"RO 542 4802"	0
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	185
S17	ti(randomized) OR ab(randomized)	477.287
S18	ti(randomly) OR ab(randomly)	266.189
S19	ti(placebo) OR ab(placebo)	183.069
S20	ti(trial)	220.418
S21	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	178.502
S22	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	11.618
S23	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	91.150



---

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

---

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 11.02.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [113]</p> <p>Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S24	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	428.193
S25	S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	1.123.439
S26	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.297.371
S27	S25 NOT S26	1.036.847
S28	S16 AND S27	20°
S29	((S16 AND S27) and (pd(20160211-20170213)))	9°
<p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	234°
S2	alecensa	9°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	4°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	22°
S7	AF-802	22°
S8	RO5424802	17°
S9	"RO 5424802"	30°
S10	"RO542 4802"	0°
S12	CH5424802	44°
S13	"CH 542 4802"	0°
S14	"CH542 4802"	0°
S15	"CH 5424802"	91°
S16	"RO 542 4802"	0°
S17	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	295°
S18	ti(random*) OR ab(random*)	159.897*
S19	ti(placebo*) OR ab(placebo*)1	257.357*
S20	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	182.930*
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	297.759*
S22	S18 OR S19 OR S20 OR S21	1.400.880*
S23	S22 AND S17	16°

---

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE.a. 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.

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup> , Embase Alert <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>18</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	14.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 11.02.2016	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	486
S2	alecensa	28
S3	RG7853	1
S4	"RG 7853"	5
S5	AF802	1
S6	"AF 802"	23
S7	AF-802	23
S8	RO5424802	21
S9	"RO 5424802"	40
S10	"RO542 4802"	0
S11	CH5424802	52
S12	"CH 542 4802"	0
S13	"CH542 4802"	0
S14	"CH 5424802"	107
S15	"RO 542 4802"	0
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	550
S17	ti(random*) OR ab(random*)	1.162.709
S18	ti(placebo*) OR ab(placebo*)1	253.323
S19	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	178.619
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	329.217

---

<sup>19</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	14.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 11.02.2016	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity) Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S21	S17 OR S18 OR S19 OR S20	486
S22	S16 AND S21	28
S23	(S16 AND S21) and (pd(>20160211))	17
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „All Text“; Einschränkung auf „trials“	
<b>#1</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	2
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2*
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 in Trials	2*
Word variations have been searched		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „All Text“; Einschränkung auf „trials“	
<b>#1</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	13
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13
#17*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13*
#18*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 in Trials	11*
#19*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 Publication Year from 2016 to 2017, in Trials	9*
*Word variations have been searched		

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib mithilfe zweier einarmer Studien gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht um indirekte Vergleiche im formellen Sinn handelt, wird die Suche nach den zweckmäßigen Vergleichstherapien im Abschnitt der Suche nach weiteren Untersuchungen dokumentiert.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	89°
S2	alecensa	1°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	0°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	1°
S7	AF-802	1°
S8	RO5424802	7°
S9	"RO 5424802"	0°
S10	"RO542 4802"	0°
S11	CH5424802	39°
S12	"CH 542 4802"	0°
S13	"CH542 4802"	0°
S14	"CH 5424802"	0°
S15	"RO 542 4802"	0°
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	100°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		



---

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

---

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 11.02.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	172
S2	alecensa	6
S3	RG7853	1
S4	"RG 7853"	0
S5	AF802	1
S6	"AF 802"	1
S7	AF-802	1
S8	RO5424802	9
S9	"RO 5424802"	0
S10	"RO542 4802"	0
S11	CH5424802	64
S12	"CH 542 4802"	0
S13	"CH542 4802"	0
S14	"CH 5424802"	0
S15	"RO 542 4802"	0
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	185°
S17	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15) AND (pd(20160211-20170213))	92°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup> , Embase Alert <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	234°
S2	alecensa	9°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	4°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	22°
S7	AF-802	22°
S8	RO5424802	17°
S9	"RO 5424802"	30°
S10	"RO542 4802"	0°
S12	CH5424802	44°
S13	"CH 542 4802"	0°
S14	"CH542 4802"	0°
S15	"CH 5424802"	91°
S16	"RO 542 4802"	0°
S17	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	295°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 11.02.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	479°
S2	alecensa	29°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	5°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	23°
S7	AF-802	23°
S8	RO5424802	20°
S9	"RO 5424802"	39°
S10	"RO542 4802"	0°
S11	CH5424802	50°
S12	"CH 542 4802"	0°
S13	"CH542 4802"	0°
S14	"CH 5424802"	107°
S15	"RO 542 4802"	0°
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	542°
S17	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15) AND (pd(>20160211))	210°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „All Text“; Einschränkung auf „trials“	
<b>#1</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	2
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2*
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 in Trials	2*
*Word variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „All Text“; Einschränkung auf „trials“	
<b>#1</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	13
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13
#17*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13*
#18*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 in Trials	11*
#19*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 Publication Year from 2016 to 2017, in Trials	9*
*Word variations have been searched		

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	89°
S2	alecensa	1°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	0°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	1°
S7	AF-802	1°
S8	RO5424802	7°
S9	"RO 5424802"	0°
S10	"RO542 4802"	0°
S11	CH5424802	39°
S12	"CH 542 4802"	0°
S13	"CH542 4802"	0°
S14	"CH 5424802"	0°
S15	"RO 542 4802"	0°
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	100°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 11.02.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	172
S2	alecensa	6
S3	RG7853	1
S4	"RG 7853"	0
S5	AF802	1
S6	"AF 802"	1
S7	AF-802	1
S8	RO5424802	9
S9	"RO 5424802"	0
S10	"RO542 4802"	0
S11	CH5424802	64
S12	"CH 542 4802"	0
S13	"CH542 4802"	0
S14	"CH 5424802"	0
S15	"RO 542 4802"	0
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	185°
S17	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15) AND (pd(20160211-20170213))	92°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup> , Embase Alert <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	234°
S2	alecensa	9°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	4°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	22°
S7	AF-802	22°
S8	RO5424802	17°
S9	"RO 5424802"	30°
S10	"RO542 4802"	0°
S12	CH5424802	44°
S13	"CH 542 4802"	0°
S14	"CH542 4802"	0°
S15	"CH 5424802"	91°
S16	"RO 542 4802"	0°
S17	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR10 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	295°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		



---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 11.02.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	alectinib	479°
S2	alecensa	29°
S3	RG7853	1°
S4	"RG 7853"	5°
S5	AF802	1°
S6	"AF 802"	23°
S7	AF-802	23°
S8	RO5424802	20°
S9	"RO 5424802"	39°
S10	"RO542 4802"	0°
S11	CH5424802	50°
S12	"CH 542 4802"	0°
S13	"CH542 4802"	0°
S14	"CH 5424802"	107°
S15	"RO 542 4802"	0°
S16	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15	542°
S17	(S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15) AND (pd(>20160211))	210°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	11.02.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#1</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	2
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	2*
*Word variations have been searched		

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alectinib	13
#2	alecensa	0
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	0
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	0
#9	"RO 5424802"	0
#10	"RO542 4802"	0
#11	"RO 542 4802"	0
#12	CH5424802	0
#13	"CH 542 4802"	0
#14	"CH542 4802"	0
#15	"CH 5424802"	0
#16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13
#17*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	13*
#18*	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 Publication Year from 2016 to 2017	9*
*Word variations have been searched		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen VergleichstherapienSuche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaxel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	12.333*
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegecit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	12.584*
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	2.326°
S5	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	5.265*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	42.377*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S37	paclitaxel OR taxol OR paclitaxel* OR paklitaxel OR paklitaksel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo	30.404*
S38	Carboplatin OR Carboplatin* OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haematocarb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carbosin OR Karboplatyna	14.420*
S39	Cisplatin OR cisplatin* OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Diammindichlorplatin OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cis-platin OR Cisplatyna	62.934*
S40	S38 OR S39	71.645*
S41	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S37	53.752*
S42	S40 AND S41	14.635*
S43	S19 AND S42	4.051°
S44	S21 AND S43	184°
S45	S23 AND S44	13°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaxel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR texot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	13.744
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegecit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	13.897
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	2.666
S5	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	5.742
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.351
S22	paclitaxel OR taxol OR paclitaxel* OR paklitaxel OR paklitaxel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo	32.676
S23	Carboplatin OR Carboplatin* OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haematocarb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carbosin OR Karboplatyna	15.546
S24	Cisplatin OR cisplatin* OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Diammindichlorplatin OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cis-platin OR Cisplatyna	66.434
S25	S23 OR S24	75.906
S26	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S22	58.699
S27	S25 AND S26	16.130
S28	S19 AND S27	4.486
S29	S20 AND S28	201
S30	S21 AND S29	16
S31	(S21 AND S29) AND (pd(20160520-20170213))	3
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#2*	docetaxel or docetaxol or daxotel or dexotel or docetere or docecad or docefrez or Docetaksel or oncodocel or taxotere or taxoter or texot or Taxolter or lit-976 or lit976 or "lit 976" or nsc628503 or nsc-628503 or "nsc 628503" or rp56976 or rp-56976 or "rp 56976" or 114977-28-5 or 699121PHCA	3.279*
#3*	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegencit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	2.435*
#4*	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	587*
#5*	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	1.121*
#6*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#37*	paclitaxel or taxol or paclitaxel* or paklitaxel or paklitaksel or 33069-62-4 or P88XT4IS4D or abraxane or celltaxel or ebetaxel or neotaxan or paxene or ribotax or taxomedac or onxol or nov-onxol or taxolo or tassolo	4.732*
#38*	Carboplatin or Carboplatin* or CBDCA or Paraplatin or Axicarb or Carbo-cell or	3.395*



---

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

---

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
	Carbomedac or Haematocarb or Neocarbo or Ribocarbo or 41575-94-4 or BG3F62OND5 or carbosin or Karboplatyna	
#39*	Cisplatin or cisplatin* or Platinol or cis-Diammindichloridoplatin or CDDP or DDP or Diammindichlorplatin or platamin or neoplatin or cismaplat or 15663-27-1 or Q20Q21Q62J or platiblastin or cis-platin or Cisplatyna	8.945*
#40*	#38 or #39	11.055*
#41*	#2 or #3 or #4 or #5 or #37	9.678*
#42*	#40 and #41	4.029*
#43*	#19 and #42	1.809*
#44*	#21 and #43	55*
#45*	#23 and #44	7*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1*	docetaxel or docetaxol or daxotel or dexotel or docetere or docecad or docefrez or Docetaksel or oncodocel or taxotere or taxoter or texot or Taxolter or lit-976 or lit976 or "lit 976" or nsc628503 or nsc-628503 or "nsc 628503" or rp56976 or rp-56976 or "rp 56976" or 114977-28-5 or 699121PHCA	3.606*
#2*	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegecmcit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	2.719*
#3*	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	686*
#4*	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	1.186*
#5*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#6*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#7*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700
#9*	#7 or #8	69.222*
#10*	#6 and #9	6.527*
#11*	#5 or #10	6.527*
#12*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.504*
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#14*	#12 or #13	128.459*
#15*	#11 and #14	6.485*
#16*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#18*	#15 or #16 or #17	6.835*
#19*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.862*
#20*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#21*	paclitaxel or taxol or paclitaxel* or paklitaxel or paklitaxsel or 33069-62-4 or P88XT4IS4D or abraxane or celltaxel or ebetaxel or neotaxan or paxene or ribotax	5.151*

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
	or taxomedac or onxol or nov-onxol or taxolo or tassolo	
#22*	Carboplatin or Carboplatin* or CBDCA or Paraplatin or Axicarb or Carbo-cell or Carbomedac or Haematocarb or Neocarbo or Ribocarbo or 41575-94-4 or BG3F62OND5 or carbosin or Karboplatyna	3.668*
#23*	Cisplatin or cisplatin* or Platinol or cis-Diammindichloridoplatin or CDDP or DDP or Diammindichlorplatin or platamin or neoplatin or cismaplat or 15663-27-1 or Q20Q21Q62J or platiblastin or cis-platin or Cisplatyna	9.494*
#24*	#22 or #23	11.750*
#25*	#1 or #2 or #3 or #4 or #21	10.620*
#26*	#24 and #25	4.407*
#27*	#18 and #26	1.946*
#28*	#19 and #27	66*
#29*	#20 and #28	10*
#30*	#20 and #28 Publication Year from 2016 to 2017	3*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaxel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	45.801*
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegegmit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	43.890*
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	9.661*
S5	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	18.302*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S37	paclitaxel OR taxol OR paclitaxel* OR paklitaxel OR paklitaxel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo	87.080*
S38	Carboplatin OR Carboplatin* OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haematocarb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carbosin OR Karboplatyna	55.571*
S39	Cisplatin OR cisplatin* OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Diammindichloroplatin OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cis-platin OR Cisplatyna	158.346*
S40	S38 OR S39	185.154*
S41	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S37	150.245*
S42	S40 AND S41	60.347*
S43	S19 AND S42	13.847*
S44	S21 AND S43	1.159°
S45	S23 AND S44	382°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	(docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR doce-frez OR Docetaksel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA)	46.538*
S3	(gemcitabin OR gemcitabin* OR gemcytabina OR gemzar OR tabinell OR cy-togembin OR ebegemcit OR gemcitara OR gemcapyr OR gemcirena OR 95058-81-4 OR B76N6SBZ8R OR SUB02324MIG)	44.610*
S4	(pemetrexed OR pemetrexed* OR alimta OR elimta OR Rolazar OR tifolar OR "LY 231514" OR LY231514 OR LY-231514 OR "LY 231,514" OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 04Q9AIZ7NO)	10.005*
S5	(vinorelbin OR vinorelbin* OR winorelbina OR navirel OR bendarelbin OR eberelbin OR vinocleus OR navin OR navelbine OR 71486-22-1 OR Q6C979R91Y)	18.420*
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo")))	68.837*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))))	124.586*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.410.947*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.110*
S10	(S8 OR S9)	1.457.397*
S11	(S7 AND S10)	76.440*
S12	(S6 OR S11)	76.464*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarci-noma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocar-cinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.754.152*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.087.970*
S15	(S13 OR S14)	4.852.940*
S16	(S12 AND S15)	74.790*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.030*

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.495*
S19	(S16 OR S17 OR S18)	103.788*
S20	(*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3)	1.158.026*
S21	(crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267)	4.536°
S22	(paclitaxel OR taxol OR paclitaxel* OR paklitaxel OR paklitaxel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo)	87.910*
S23	(Carboplatin OR Carboplatin* OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haematocarb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carbosin OR Karboplatyna)	56.736*
S24	(Cisplatin OR cisplatin* OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Diammindichlorplatin OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cis-platin OR Cisplatyna)	158.364*
S25	(S23 OR S24)	185.581*
S26	(S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S22)	151.295*
S27	(S25 AND S26)	61.744*
S28	(S19 AND S27)	14.134*
S29	(S20 AND S28)	1.284°
S30	(S21 AND S29)	440°
S31	((S21 AND S29) AND (pd(>20160523)))	53°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembim or ebegemcit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	12.584*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	42.377*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1.001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S28	S3 AND S19	2.436°
S29	S21 AND S28	95°
S30	S23 AND S29	9°



<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegecit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	13.897
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.351
S22	S3 AND S19	2.677°
S23	S20 AND S22	103°
S24	S21 AND S23	11°
S25	(S21 AND S23) AND (pd(20160520-20170213))	2°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE <sup>®</sup>
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#3*	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegecit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	2.435*
#6*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#28*	#3 and #19	922*
#29*	#21 and #28	24*
#30*	#23 and #29	3*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#2*	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegegmit or gemcitaro or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	2.719*
#5*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#6*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#7*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700
#9*	#7 or #8	69.222*
#10*	#6 and #9	6.527*
#11*	#5 or #10	6.527*
#12*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.505*
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#14*	#12 or #13	128.460*
#15*	#11 and #14	6.485*
#16*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#18*	#15 or #16 or #17	6.835*
#19*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.862*
#20*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#24*	#2 and #18	981*
#25*	#19 and #24	28*
#26*	#20 and #25	4*
#27*	#20 and #25 Publication Year from 2016 to 2017	1*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase® und Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S3	gemcitabin or gemcitabin* or gemcytabina or gemzar or tabinell or cytogembin or ebegemcit or gemcitara or gemcapyr or gemcirena or 95058-81-4 or B76N6SBZ8R or SUB02324MIG	43.890*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S28	S3 AND S19	8.116*
S29	S21 AND S28	628°
S30	S23 AND S29	173°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S3	gemcitabin OR gemcitabin* OR gemcytabina OR gemzar OR tabinell OR cytogembin OR ebegemcit OR gemcitara OR gemcapyr OR gemcirena OR 95058-81-4 OR B76N6SBZ8R OR SUB02324MIG	44.620*
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))	68.863*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	124.632*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.411.181*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.152*
S10	(S8 OR S9)	1.457.638*
S11	(S7 AND S10)	76.468*
S12	(S6 OR S11)	76.492*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.755.148*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.088.821*
S15	(S13 OR S14)	4.854.102*
S16	(S12 AND S15)	74.818*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.053*
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.525*
S19	S16 OR S17 OR S18	103.830*
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.158.286*
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	4.539°
S22	S3 AND S19	8.268*
S23	S20 AND S22	685°

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S24	S21 AND S23	199°
S25	(S21 AND S23) AND (pd(>20160523))	27°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		



Suche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S5	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	5.265*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	42.377*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1.001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S34	S5 AND S19	1.631°
S35	S21 AND S34	160°
S36	S23 AND S35	2°

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen.Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S5	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	5.742
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.351
S22	S5 AND S19	1.741°
S23	S20 AND S22	163°
S24	S21 AND S23	2°
S25	(S21 AND S23) AND (pd(20160520-20170213))	0°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#5*	vinorelbine or vinorelbine* or vinorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	1.121*
#6*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#34*	#5 and #19	656*
#35*	#21 and #34	34*
#36*	#23 and #35	2*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#4*	vinorelbin or vinorelbin* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	1.186*
#5*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#6*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#7*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700*
#9*	#7 or #8	69.222
#10*	#6 and #9	6.527*
#11*	#5 or #10	6.527*
#12*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.505*
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#14*	#12 or #13	128.460*
#15*	#11 and #14	6.485*
#16*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#18*	#15 or #16 or #17	6.835*
#19*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.863*
#20*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#24*	#4 and #18	693*
#25*	#19 and #24	37*
#26*	#20 and #25	2*
#27*	#20 and #25 Publication Year from 2016 to 2017	0*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup> , Embase Alert <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S5	vinorelbina or vinorelbina* or winorelbina or navirel or bendarelbin or eberelbin or vinocleus or navin or navelbine or 71486-22-1 or Q6C979R91Y	18.302*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S34	S5 AND S19	5.794*
S35	S21 AND S34	577°
S36	S23 AND S35	100°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S5	vinorelbin OR vinorelbin* OR winorelbina OR navirel OR bendarelbin OR eberelbin OR vinocleus OR navin OR navelbine OR 71486-22-1 OR Q6C979R91Y	18.426*
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))	68.863*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	124.632*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.411.181*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.152*
S10	(S8 OR S9)	1.457.638*
S11	(S7 AND S10)	76.468*
S12	(S6 OR S11)	76.492*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.755.148*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.088.821*
S15	(S13 OR S14)	4.854.102*
S16	(S12 AND S15)	74.818*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.053*
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.525*
S19	(S16 OR S17 OR S18)	103.830*
S20	(*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3)	1.158.286*
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	4.539°
S22	S5 AND S19	5.860*
S23	S20 AND S22	596°
S24	S21 AND S23	111°

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
S25	(S21 AND S23) AND (pd(>20160523))	13 <sup>°</sup>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		



Suche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaxel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	12.333*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	423.77*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1.001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S25	S2 AND S19	1.982°
S26	S21 AND S25	92°
S27	S23 AND S26	22°

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaksel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	13.744
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.351
S22	S2 AND S19	2.241°
S23	S20 AND S22	102°
S24	S21 AND S23	23°
S25	(S21 AND S23) AND (pd(20160520-20170213))	2°

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#2*	docetaxel or docetaxol or daxotel or dexotel or docetere or docecad or docefrez or Docetaksel or oncodocel or taxotere or taxoter or texot or Taxolter or lit-976 or lit976 or "lit 976" or nsc628503 or nsc-628503 or "nsc 628503" or rp56976 or rp-56976 or "rp 56976" or 114977-28-5 or 699121PHCA	3.279*
#6*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#25*	#2 and #19	777*
#26*	#21 and #25	27*
#27*	#23 and #26	10*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1*	docetaxel or docetaxol or daxotel or dexotel or docetere or docecad or docefrez or Docetaksel or oncodocel or taxotere or taxoter or texot or Taxolter or lit-976 or lit976 or "lit 976" or nsc628503 or nsc-628503 or "nsc 628503" or rp56976 or rp-56976 or "rp 56976" or 114977-28-5 or 699121PHCA	3.606*
#5*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#6*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#7*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700
#9*	#7 or #8	69.222*
#10*	#6 and #9	6.527*
#11*	#5 or #10	6.527*
#12*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.506*
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#14*	#12 or #13	128.461*
#15*	#11 and #14	6.485*
#16*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#18*	#15 or #16 or #17	6.835*
#19*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.864*
#20*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#24*	#1 and #18	865*
#25*	#19 and #24	41*
#26*	#20 and #25	16*
#27*	#20 and #25 Publication Year from 2016 to 2017	5*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaxel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR texot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	45.801*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S25	S2 AND S19	7.352*
S26	S21 AND S25	775°
S27	S23 AND S26	307°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup> , Embase Alert <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		



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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S2	docetaxel OR docetaxol OR daxotel OR dexotel OR docetere OR docecad OR docefrez OR Docetaksel OR oncodocel OR taxotere OR taxoter OR textot OR Taxolter OR lit-976 OR lit976 OR "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR 114977-28-5 OR 699121PHCA	46.552*
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo")))	68.863*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))))	124.632*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.411.181*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.152*
S10	(S8 OR S9)	1.457.638*
S11	(S7 AND S10)	76.468*
S12	(S6 OR S11)	76.492*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.755.148*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.088.821*
S15	(S13 OR S14)	4.854.102*
S16	(S12 AND S15)	74.818*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.053*
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.525*
S19	(S16 OR S17 OR S18)	103.830*
S20	(*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3)	1.158.286*
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	4.539°
S22	S2 AND S19	7.631*
S23	S20 AND S22	857°

---

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

---

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S24	S21 AND S23	344 <sup>°</sup>
S25	(S21 AND S23) AND (pd(>20160523))	41 <sup>°</sup>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	2.326°
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	42.377*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1.001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S31	S4 AND S19	1.183°
S32	S21 AND S31	95°
S33	S23 AND S32	51°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	2.666
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.351
S22	S4 AND S19	1.368°
S23	S20 AND S22	115°
S24	S21 AND S23	57°
S25	(S21 AND S23) AND (pd(20160520-20170213))	7°

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen. ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#4*	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	587*
#6*	(((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#31*	#4 and #19	440*
#32*	#21 and #31	24*
#33*	#23 and #32	12*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#3*	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	686*
#5*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#6*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#7*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#8	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700
#9*	#7 or #8	69.222*
#10*	#6 and #9	6.527*
#11*	#5 or #10	6.527*
#12*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.506*
#13	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#14*	#12 or #13	128.461*
#15*	#11 and #14	6.485*
#16*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#17	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#18*	#15 or #16 or #17	6.835*
#19*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.864*
#20*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#24*	#3 and #18	516*
#25*	#19 and #24	37*
#26*	#20 and #25	18*
#27*	#20 and #25 Publication Year from 2016 to 2017	5*
*Word Variations have been searched		



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

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S4	pemetrexed or pemetrexed* or alimta or elimta or Rolazar or tifolar or "LY 231514" or LY231514 or LY-231514 or "LY 231,514" or 137281-23-3 or 150399-23-8 or 04Q9AIZ7NO	9.661*
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S31	S4 AND S19	5.233*
S32	S21 AND S31	784°
S33	S23 AND S32	453°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S4	pemetrexed OR pemetrexed* OR alimta OR elimta OR Rolazar OR tifolar OR "LY 231514" OR LY231514 OR LY-231514 OR "LY 231,514" OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 04Q9AIZ7NO	10.008*
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))	68.863*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	124.632*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.411.181*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.152*
S10	(S8 OR S9)	1.457.638*
S11	(S7 AND S10)	76.468*
S12	(S6 OR S11)	76.492*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.755.148*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.088.821*
S15	(S13 OR S14)	4.854.102*
S16	(S12 AND S15)	74.818*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.053*
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.525*
S19	(S16 OR S17 OR S18)	103.830*
S20	(*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3)	1.158.286*
S21	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	4.539°
S22	S4 AND S19	5.555*
S23	S20 AND S22	927°

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S24	S21 AND S23	531 <sup>°</sup>
S25	(S21 AND S23) AND (pd(>20160523))	77 <sup>°</sup>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Ceritinib OR Ceritinib* OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802	152°
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	42.377*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	75.610*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	948.647*
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	242.307*
S10	S8 OR S9	1.001.019*
S11	S7 AND S10	46.338*
S12	S6 OR S11	46.353*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.647.696*
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.792.256*
S15	S13 OR S14	3.502.183*
S16	S12 AND S15	45.573*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	25.912*
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	37.193*
S19	S16 OR S17 OR S18	53.586*
S20	S1 AND S19	122°
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	732.550*
S22	S20 AND S21	116°
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.077°
S24	S22 AND S23	102°

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	20.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	13.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationszeitraum zwischen 20.05.2016 und 13.02.2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Ceritinib OR Ceritinib* OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802	228
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	46.689
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	81.604
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	986.737
S9	MESH.EXACT.EXPLODE("Lung")	246.898
S10	S8 OR S9	1.039.607
S11	S7 AND S10	50.702
S12	S6 OR S11	50.717
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	2.780.334
S14	MESH.EXACT.EXPLODE("Neoplasms")	2.882.740
S15	S13 OR S14	3.656.170
S16	S12 AND S15	49.899
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	29.437
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung")	39.579
S19	S16 OR S17 OR S18	58.770
S22	S1 AND S19	178°
S20	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	771.576
S21	S20 AND S21	172°
S22	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	1.344°
S23	S22 AND S23	148°
S24	(S22 AND S23) AND (pd(20160520-20170213))	52°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	24.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1*	Ceritinib or Ceritinib* or Zykadia or ldk378 or ldk-378 or "ldk 378" or 1032900-25-6 or SUB130802	6*
#6*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	5.742*
#7*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	6.552*
#8*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	64.619*
#9	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.582
#10*	#8 or #9	64.622*
#11*	#7 and #10	5.937*
#12*	#6 or #11	5.937*
#13*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	111.986*
#14	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	58.239
#15*	#13 or #14	117.741*
#16*	#12 and #15	5.903*
#17*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.523*
#18	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.765
#19*	#16 or #17 or #18	6.222*
#20*	#1 and #19	5*
#21*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	34.935*
#22*	#20 and #21	5*
#23*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	37*
#24*	#22 and #23	3*
*Word Variations have been searched		

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

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL, CDSR, CMR, DARE, HTA, EED	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	09.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Veröffentlicht zwischen 2016 und 2017	
<b>Suchfilter</b>	Keinen	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1*	Ceritinib or Ceritinib* or Zykadia or ldk378 or ldk-378 or "ldk 378" or 1032900-25-6 or SUB130802	15*
#2*	((non near small) or nonsmall) near cell near lung):ti,ab,kw	6.303*
#3*	(NON-SMALL-CELL):ti,ab,kw or (NONSMALL-CELL):ti,ab,kw or (NON SMALL CELL):ti,ab,kw or (non-small cell):ti,ab,kw or (non small-cell):ti,ab,kw	7.241*
#4*	(Lung*):ti,ab,kw or (pulmonar*):ti,ab,kw or (bronch*):ti,ab,kw	69.219*
#5	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3.700
#6*	#4 or #5	69.222*
#7*	#3 and #6	6.527*
#8*	#2 or #7	6.527*
#9*	(cancer*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (malignan*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw	122.506*
#10	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	60.559
#11*	#9 or #10	128.461*
#12*	#8 and #11	6.485*
#13*	(NSCLC*):ti,ab,kw	3.942*
#14	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2.918
#15*	#12 or #13 or #14	6.835*
#16*	#1 and #15	13*
#17*	*ALK* or anaplastic* or CD246 or NBLST3	37.864*
#18*	#16 and #17	11*
#19*	crizotinib or Xalkori or 53AH36668S or PF-02341066 or PF02341066 or "PF 02341066" or 877399-52-5 or SUB32267	67*
#20*	#18 and #19	7*
#21*	#18 and #19 Publication Year from 2016 to 2017	4*
*Word Variations have been searched		



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

<b>Datenbankname</b>	Embase®, Embase Alert®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	23.05.2016	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Ceritinib OR Ceritinib* OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802	508°
S6	ab(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR ti(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung) OR pub(((non NEAR small) or nonsmall) NEAR cell near lung)	70.895*
S7	ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (NON SMALL CELL) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	127.552*
S8	ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*)	1.485.307*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	359.597*
S10	S8 OR S9	1.537.734*
S11	S7 AND S10	78.568*
S12	S6 OR S11	78.590*
S13	ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*)	3.935.059*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.214.476*
S15	S13 OR S14	5.097.487*
S16	S12 AND S15	76.893*
S17	ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*)	50.620*
S18	EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer")	38.704*
S19	S16 OR S17 OR S18	102.658*
S20	S1 AND S19	385°
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.134.436*
S22	S20 AND S21	345°
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	3.929°
S24	S22 AND S23	324°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

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

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Ceritinib OR Ceritinib* OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802	703°
S6	(ab(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR ti(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))) OR pub(((non NEAR small) OR nonsmall) NEAR cell near (lung or "pulmo"))	68.863*
S7	(ab(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR ti(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell))) OR pub(((NON-SMALL-CELL) OR (NONSMALL-CELL) OR (((NON SMALL CELL) or (NON and "oat cell")))) OR (non-small cell) OR (non small-cell)))	124.632*
S8	(ab(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR ti(Lung* OR pulmonar* OR bronch*) OR pub(Lung* OR pulmonar* OR bronch*))	1.411.181*
S9	EMB.EXACT.EXPLODE("lung")	395.152*
S10	(S8 OR S9)	1.457.638*
S11	(S7 AND S10)	76.468*
S12	(S6 OR S11)	76.492*
S13	(ab(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR ti(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*) OR pub(cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR malignan* OR sarcoma*))	3.755.148*
S14	EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	4.088.821*
S15	(S13 OR S14)	4.854.102*
S16	(S12 AND S15)	74.818*
S17	(ab(NSCLC*) OR ti(NSCLC*) OR pub(NSCLC*))	50.053*
S18	(EMB.EXACT.EXPLODE("non small cell lung cancer"))	45.525*
S19	(S16 OR S17 OR S18)	103.830*
S20	S1 AND S19	533°
S21	*ALK* OR anaplastic* OR CD246 OR NBLST3	1.158.287*
S22	S20 AND S21	466°
S23	crizotinib OR Xalkori OR 53AH36668S OR PF-02341066 OR PF02341066 OR "PF 02341066" OR 877399-52-5 OR SUB32267	4.539°
S24	S22 AND S23	429°

<b>Datenbankname</b>	Embase <sup>®</sup>	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest <sup>®</sup> Dialog <sup>®</sup>	
<b>Datum der Suche</b>	15.02.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Publikationen seit 23.05.2016	
<b>Suchfilter</b>	Keinen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S25	(S22 AND S23) AND (pd(>20160523))	108 <sup>°</sup>
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR RG 7853 OR AF802 OR AF 802 OR AF-802 OR RO5424802 OR RO 542 4802 OR RO542 4802 OR RO 5424802 OR CH5424802 OR CH 542 4802 OR CH542 4802 OR CH 5424802
<b>Treffer</b>	53 Einträge für 26 Studien

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

<b>Studienregister</b>	<a href="#">EU Clinical Trials Register</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>3</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b> Suche A: alectinib ODER alecensa ODER RO5424802 Suche B: AF802 ODER AF-802 ODER AF 802 Suche C: RG7853 ODER RG 7853 ODER CH5424802 Suche D: RO542 4802 ODER RO 542 4802 ODER RO 5424802 Suche E: CH542 4802 ODER CH 542 4802 ODER CH 5424802
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 3 Treffer Suche B: 0 Treffer Suche C: 0 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Duplikate: 0 <b>Treffer: 3</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib mithilfe zweier einarmiger Studien gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht um indirekte Vergleiche im formellen Sinn handelt, wird die Suche nach den zweckmäßigen Vergleichstherapien im Abschnitt der Suche nach weiteren Untersuchungen dokumentiert.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR Alecensa OR RG7853 OR RG 7853 OR AF802 OR AF 802 OR AF-802 OR RO5424802 OR RO 542 4802 OR RO542 4802 OR RO 5424802 OR CH5424802 OR CH 542 4802 OR CH542 4802 OR CH 5424802
<b>Treffer</b>	53 Einträge für 26 Studien

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR Alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

<b>Studienregister</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">EU Clinical Trials Register</a>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR Alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>3</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b> Suche A: alectinib ODER Alecensa ODER RO5424802 Suche B: AF802 ODER AF-802 ODER AF 802 Suche C: RG7853 ODER RG 7853 ODER CH5424802 Suche D: RO542 4802 ODER RO 542 4802 ODER RO 5424802 Suche E: CH542 4802 ODER CH 542 4802 ODER CH 5424802
<b>Treffer</b>	Treffer Suche A: 3 Treffer Suche B: 0 Treffer Suche C: 0 Treffer Suche D: 0 Treffer Suche E: 0 Duplikate: 0 <b>Treffer: 3</b>

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR RG 7853 OR AF802 OR AF 802 OR AF-802 OR RO5424802 OR RO 542 4802 OR RO542 4802 OR RO 5424802 OR CH5424802 OR CH 542 4802 OR CH542 4802 OR CH 5424802
<b>Treffer</b>	53 Einträge für 26 Studien

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	alectinib OR alecensa OR RG7853 OR "RG 7853" OR AF802 OR "AF 802" OR AF-802 OR RO5424802 OR "RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802" OR CH5424802 OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802" [ALL FIELDS]
<b>Treffer</b>	<b>3</b>



<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p><b>Suche in „Textfelder“ „Active Substance“ und „Product Name/Code“:</b></p> <p>Suche A: alectinib ODER Alecensa ODER RO5424802</p> <p>Suche B: AF802 ODER AF-802 ODER AF 802</p> <p>Suche C: RG7853 ODER RG 7853 ODER CH5424802</p> <p>Suche D: RO542 4802 ODER RO 542 4802 ODER RO 5424802</p> <p>Suche E: CH542 4802 ODER CH 542 4802 ODER CH 5424802</p>
<b>Treffer</b>	<p>Treffer Suche A: 3</p> <p>Treffer Suche B: 0</p> <p>Treffer Suche C: 0</p> <p>Treffer Suche D: 0</p> <p>Treffer Suche E: 0</p> <p>Duplikate: 0</p> <p><b>Treffer: 3</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen VergleichstherapienSuche nach weiteren Untersuchungen mit Carboplatin

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: <b>Suche A:</b> (Carboplatin OR Carboplatinum OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haemato-carb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carboplatine OR carbosin OR carboplatino) AND (ALK OR anaplastic) <b>Suche B:</b> (carboplatina OR Karboplatyna) AND (ALK OR Anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>Suche A: 93</b> <b>Suche B: 0</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Suche A: Carboplatin AND ALK OR Carboplatin AND anaplastic OR Carboplatin* AND ALK OR Carboplatin* AND Anaplastic OR CBDCA AND ALK OR CBDCA AND Anaplastic OR Paraplatin AND ALK OR Paraplatin AND Anaplastic OR Axicarb AND ALK OR Axicarb AND Anaplastic OR Carbo-cell AND ALK OR Carbo-Cell AND Anaplastic OR Carbomedac AND ALK OR Carbomedac AND Anaplastic OR Haematocarb AND ALK OR Haematocarb AND Anaplastic OR Neocarbo AND ALK OR Neocarbo AND Anaplastic OR Ribocarbo AND ALK OR Ribocarbo AND Anaplastic Suche B: 41575-94-4 AND ALK OR 41575-94-4 AND anaplastic OR BG3F62OND5 AND ALK OR BG3F62OND5 AND Anaplastic OR carbosin AND ALK OR carbosin AND Anaplastic OR Karboplatyna AND ALK OR Karboplatyna AND Anaplastic
<b>Treffer</b>	Suche A: 88 Einträge für 46 Studien Suche B: 88 Einträge für 46 Studien Summe: 92 Studien Duplikate: 46 <b>Verbleibende Treffer: 46</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(Carboplatin OR Carboplatin* OR CBDCA OR Paraplatin OR Axicarb OR Carbo-cell OR Carbomedac OR Haemato-carb OR Neocarbo OR Ribocarbo OR 41575-94-4 OR BG3F62OND5 OR carbosin OR Karboplatyna) AND (ALK OR Anaplastic)
<b>Treffer</b>	32

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (Carboplatin? ODER Axicarb) UND ?ALK?  Suche A2: (Carboplatin? ODER Axicarb) UND ?anaplastic?  Suche B1: (CBDCA ODER Paraplatin) UND ?ALK?  Suche B2: (CBDCA ODER Paraplatin) UND ?anaplastic?  Suche C1: (Carbo-cell ODER Carbomedac) UND ?ALK?  Suche C2: (Carbo-cell ODER Carbomedac) UND ?anaplastic?  Suche D1: (Haemato-carb ODER Neocarbo) UND ?ALK?  Suche D2: (Haemato-carb ODER Neocarbo) UND ?anaplastic?  Suche E1: (Ribocarbo ODER 41575-94-4) UND ?ALK?  Suche E2: (Ribocarbo ODER 41575-94-4) UND ?anaplastic?  Suche F1: (BG3F62OND5 ODER carbosin) UND ?ALK?  Suche F2: (BG3F62OND5 ODER carbosin) UND ?anaplastic?  Suche G1: (Karboplatyna) UND ?ALK?  Suche G2: (Karboplatyna) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 44 Einträge  Suche A2: 6 Einträge  Suche B1: 1 Einträge  Suche B2: 1 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 4 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Suche G1: 0 Einträge  Suche G2: 0 Einträge  Summe: 56  Duplikate: 10  <b>Verbleibende Treffer: 46</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Search terms</p> <p><b>Suche A:</b> (Cisplatin OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Cisplatinum OR Diammindichlorplatin) AND (ALK OR anaplastic)</p> <p><b>Suche B:</b> (cisplatinum OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cisplatine OR Cisplatino OR cisplatina OR cis-platin OR Cisplatyna) AND (ALK OR anaplastic)</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A: 54 Suche B: 54 Summe: 108 Duplikate: 54 <b>Verbleibende Treffer: 54</b></p>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Search terms:</p> <p><b>Suche A:</b> Cisplatin* AND ALK OR Cisplatin* AND anaplastic OR Cisplatin AND ALK OR Cisplatin AND anaplastic OR Platinol AND ALK OR Platinol AND anaplastic OR CDDP AND ALK OR CDDP AND anaplastic DDP AND ALK OR DDP AND anaplastic OR Diammindichlorplatin* AND ALK OR Diammindichlorplatin* AND anaplastic OR Platamin AND ALK OR Platamin AND anaplastic</p> <p><b>Suche B:</b> Neoplatin AND ALK OR Neoplatin AND anaplastic OR cismaplat AND ALK OR cismaplat AND anaplastic OR 15663-27-1 AND ALK OR 15663-27-1 AND anaplastic OR Q20Q21Q62J AND ALK OR Q20Q21Q62J AND anaplastic OR Platiblastin AND ALK OR Platiblastin AND anaplastic OR cis-platin AND ALK OR cis-platin AND anaplastic OR Cisplatyna AND ALK OR Cisplatyna AND anaplastic OR cis-Diammindichloridoplatin AND ALK OR cis-Diammindichloridoplatin AND anaplastic</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A: 61 Einträge für 26 Studien Suche B: 61 Einträge für 26 Studien Summer: 52 Duplikate:26 <b>Verbleibende Treffer: 26</b></p>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(Cisplatin OR cisplatin* OR Platinol OR cis-Diammindichloridoplatin OR CDDP OR DDP OR Diammindichlorplatin OR platamin OR neoplatin OR cismaplat OR 15663-27-1 OR Q20Q21Q62J OR platiblastin OR cis-platin OR Cisplatyna) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>21</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (neoplatin ODER platamin) UND ?ALK?  Suche A2: (neoplatin ODER platamin) UND ?anaplastic?  Suche B1: (cisplatin? ODER cismaplat) UND ?ALK?  Suche B2: (cisplatin? ODER cismaplat) UND ?anaplastic?  Suche C1: (cis-platin ODER Cisplatyna) UND ?ALK?  Suche C2: (cis-platin ODER Cisplatyna) UND ?anaplastic?  Suche D1: (platiblastin ODER Platinol) UND ?ALK?  Suche D2: (platiblastin ODER Platinol) UND ?anaplastic?  Suche E1: (15663-27-1 ODER Q20Q21Q62J) UND ?ALK?  Suche E2: (15663-27-1 ODER Q20Q21Q62J) UND ?anaplastic?  Suche F1: (cis-Diammindichloridoplatin ODER Diammindichlorplatin) UND ?ALK?  Suche F2: (cis-Diammindichloridoplatin ODER Diammindichlorplatin) UND ?anaplastic?  Suche G1: (CDDP ODER DDP) UND ?ALK?  Suche G2: (CDDP ODER DDP) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 0 Einträge  Suche A2: 0 Einträge  Suche B1: 48 Einträge  Suche B2: 4 Einträge  Suche C1: 1 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Suche G1: 2 Einträge  Suche G2: 0 Einträge  Summe: 55  Duplikate:5  <b>Verbleibende Treffer: 50</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Docetaxel

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Search terms</p> <p><b>Suche A:</b>  (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 "lit 976" OR nsc628503) AND (ALK OR anaplastic)</p> <p><b>Suche B:</b>  (nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR docetere OR docecad OR 114977-28-5 OR 699121PHCA OR Docetaksel) AND (ALK OR anaplastic)</p>
<b>Treffer</b>	Suche A: 24 Suche B: 24 Summe: 48 Duplikate: 24 <b>Verbleibende Treffer: 24</b>



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

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p><b>Suche A:</b> docetaxel AND ALK OR docetaxel AND anaplastic OR docetaxol AND ALK OR docetaxol AND anaplastic OR daxotel AND ALK OR daxotel AND anaplastic OR dexotel AND ALK OR dexotel AND anaplastic OR docefrez AND ALK OR docefrez AND anaplastic OR oncodocel AND ALK OR oncodocel AND anaplastic OR taxotere AND ALK OR taxotere AND anaplastic OR taxoter AND ALK OR taxoter AND anaplastic OR textot AND ALK OR textot AND anaplastic OR Taxolter AND ALK OR Taxolter AND anaplastic</p> <p><b>Suche B:</b> lit-976 AND ALK OR lit-976 AND anaplastic OR lit976 AND ALK OR lit976 AND anaplastic OR lit 976 AND ALK OR lit 976 AND anaplastic OR nsc628503 AND ALK OR nsc628503 AND anaplastic OR nsc-628503 AND ALK OR nsc-628503 AND anaplastic OR nsc 628503 AND ALK OR nsc 628503 AND anaplastic OR rp56976 AND ALK OR rp56976 AND anaplastic</p> <p><b>Suche C:</b> rp-56976 AND ALK OR rp-56976 AND anaplastic OR rp 56976 AND ALK OR rp 56976 AND anaplastic OR docetere AND ALK OR docetere AND anaplastic OR docecad AND ALK OR docecad AND anaplastic OR 114977-28-5 AND ALK OR 114977-28-5 AND anaplastic OR 699121PHCA AND ALK OR 699121PHCA AND anaplastic OR Docetaksel AND ALK OR Docetaksel AND anaplastic</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A: 94 Einträge für 56 Studien Suche B: 0 Einträge für 0 Studien Suche C: 10 Einträge für 2 Studien Summe: 58 Studien Duplikate:2 <b>Verbleibende Treffer: 56</b></p>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(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 "lit 976" OR nsc628503 OR nsc-628503 OR "nsc 628503" OR rp56976 OR rp-56976 OR "rp 56976" OR docetere OR docecad OR 114977-28-5 OR 699121PHCA OR Docetaksel) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>19</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (docetax? ODER taxoter?) UND ?ALK?  Suche A2: (docetax? ODER taxoter?) UND ?anaplastic?  Suche B1: (daxotel ODER dexotel) UND ?ALK?  Suche B2: (daxotel ODER dexotel) UND ?anaplastic?  Suche C1: (oncodocel ODER Docetaksel) UND ?ALK?  Suche C2: (oncodocel ODER Docetaksel) UND ?anaplastic?  Suche D1: (docefrez ODER Taxolter) UND ?ALK?  Suche D2: (docefrez ODER Taxolter) UND ?anaplastic?  Suche E1: (texot ODER docetere) UND ?ALK?  Suche E2: (texot ODER docetere) UND ?anaplastic?  Suche F1: (lit-976 ODER lit976) UND ?ALK?  Suche F2: (lit-976 ODER lit976) UND ?anaplastic?  Suche G1: (lit 976 ODER nsc628503) UND ?ALK?  Suche G2: (lit 976 ODER nsc628503) UND ?anaplastic?  Suche H1: (nsc-628503 ODER nsc 628503) UND ?ALK?  Suche H2: (nsc-628503 ODER nsc 628503) UND ?anaplastic?  Suche I1: (rp56976 ODER rp-56976) UND ?ALK?  Suche I2: (rp56976 ODER rp-56976) UND ?anaplastic?  Suche J1: (rp 56976 ODER docecad) UND ?ALK?  Suche J2: (rp 56976 ODER docecad) UND ?anaplastic?  Suche K1: (114977-28-5 ODER 699121PHCA) UND ?ALK?  Suche K2: (114977-28-5 ODER 699121PHCA) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 58 Einträge  Suche A2: 4 Einträge  Suche B1: 0 Einträge  Suche B2: 0 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Suche G1: 0 Einträge  Suche G2: 0 Einträge  Suche H1: 0 Einträge  Suche H2: 0 Einträge</p>

	Suche I1: 0 Einträge Suche I2: 0 Einträge Suche J1: 2 Einträge Suche J2: 0 Einträge Suche K1: 0 Einträge Suche K2: 0 Einträge Summe: 64 Duplikate:6 <b>Verbleibende Treffer: 58</b>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Studienregister</b>	Clinical Study Results - Sanofi Pharma
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx">http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Die gelisteten klinischen Studien zu Docetaxel wurden durchsucht. Hierbei wurden alle Indikationen außer „Non Small Cell Lung Cancer“, „Cancer, Non-Small-Cell Lung“, „Squamous Cell Carcinoma“, „neoplasms“ und „Lung Neoplasms“ bereits vorab ausgeschlossen.
<b>Treffer</b>	<b>16</b>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Gemcitabin

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms (gemcitabin OR gemcitabinum OR gemcitabini OR gemcitabine OR gemzar OR tabinell OR cytogembin OR ebe-gemcit OR gemcitara OR gemcapyr OR gemcirena OR 95058-81-4 OR B76N6SBZ8R OR gemcitabina OR gemcytabina OR SUB02324MIG) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>31</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Basic search: gemcitabin AND ALK OR gemcitabin* AND ALK OR gemzar AND ALK OR tabinell AND ALK OR cytogembin AND ALK OR ebe-gemcit AND ALK OR gemcitara AND ALK OR gemcapyr AND ALK OR gemcirena AND ALK OR 95058-81-4 AND ALK OR B76N6SBZ8R AND ALK OR gemcytabina AND ALK OR SUB02324MIG AND ALK OR gemcitabin AND anaplastic OR gemcitabin* AND anaplastic OR gemzar AND anaplastic OR tabinell AND anaplastic OR cytogembin AND anaplastic OR ebe-gemcit AND anaplastic OR gemcitara AND anaplastic OR gemcapyr AND anaplastic OR gemcirena AND anaplastic OR 95058-81-4 AND anaplastic OR B76N6SBZ8R AND anaplastic OR gemcytabina AND anaplastic OR SUB02324MIG AND anaplastic
<b>Treffer</b>	25 Einträge 15 für Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(gemcitabin OR gemcitabin* OR gemzar OR tabinell OR cytogembin OR ebe-gemcit OR gemcitara OR gemcapyr OR gemcirena OR 95058-81-4 OR B76N6SBZ8R OR gemcytabina OR SUB02324MIG) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>17</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (gemzar ODER gemcitabin?) UND ?ALK?  Suche A2: (gemzar ODER gemcitabin?) UND ?anaplastic?  Suche B1: (SUB02324MIG ODER tabinell) UND ?ALK?  Suche B2: (SUB02324MIG ODER tabinell) UND ?anaplastic?  Suche C1: (cytogembin ODER ebegemcit) UND ?ALK?  Suche C2: (cytogembin ODER ebegemcit) UND ?anaplastic?</p> <p>Suche D1: (gemcitara ODER gemcapyr) UND ?ALK?  Suche D2: (gemcitara ODER gemcapyr) UND ?anaplastic?  Suche E1: (gemcirena ODER gemcytabina) UND ?ALK?  Suche E2: (gemcirena ODER gemcytabina) UND ?anaplastic?  Suche F1: (95058-81-4 ODER B76N6SBZ8R) UND ?ALK?  Suche F2: (95058-81-4 ODER B76N6SBZ8R) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 24 Einträge  Suche A2: 2 Einträge  Suche B1: 0 Einträge  Suche B2: 0 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Summe: 26  Duplikate: 1  <b>Verbleibende Treffer: 25</b></p>

<b>Studienregister</b>	Lillytrials
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US">https://www.lillytrialguide.com/en-US</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche A und B: Es wurde jeweils unter den Menüpunkten “find a trial” und “completed trials” gesucht. Dabei wurde jeweils auf NSCLC eingeschränkt.</p> <p>Suche A: Search for a Lilly clinical trial in your area: All Medical Conditions – Cancer – Lung Canger – Non-small Cell Lung Cancer</p> <p>Suche B: Completed Trials - – Cancer – Lung Canger – Non-small Cell Lung Cancer</p> <p>Suche C: Search CSR Synopses (<a href="https://www.lilly.com/clinical-study-report-csr-synopses">https://www.lilly.com/clinical-study-report-csr-synopses</a>) – Generic Name: Gemcitabin – Indications: Carcinoma, Non-Small Cell Lung; Non-Small Cell Lung Cancer</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A: 14</p> <p>Suche B: 1</p> <p>Suche C: 25</p> <p><b>Treffer gesamt: 40</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Paclitaxel

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: (paclitaxel OR taxol OR paclitaxelum OR paklitaxel OR paklitaxsel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>69</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: paclitaxel AND ALK OR taxol AND ALK OR paclitaxel* AND ALK OR paklitaxel AND ALK OR paklitaxsel AND ALK OR 33069-62-4 AND ALK OR P88XT4IS4D AND ALK OR abraxane AND ALK OR celltaxel AND ALK OR ebetaxel AND ALK OR neotaxan AND ALK OR paxene AND ALK OR ribotax AND ALK OR taxomedac AND ALK OR onxol AND ALK OR nov-onxol AND ALK OR taxolo AND ALK OR tassolo AND ALK OR paclitaxel AND anaplastic OR taxol AND anaplastic OR paclitaxel* AND anaplastic OR paklitaxel AND anaplastic OR paklitaxsel AND anaplastic OR 33069-62-4 AND anaplastic OR P88XT4IS4D AND anaplastic OR abraxane AND anaplastic OR celltaxel AND anaplastic OR ebetaxel AND anaplastic OR neotaxan AND anaplastic OR paxene AND anaplastic OR ribotax AND anaplastic OR taxomedac AND anaplastic OR onxol AND anaplastic OR nov-onxol AND anaplastic OR taxolo AND anaplastic OR tassolo AND anaplastic
<b>Treffer</b>	95 Einträge für 57 Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(paclitaxel OR taxol OR paclitaxel* OR paklitaxel OR paklitaxsel OR 33069-62-4 OR P88XT4IS4D OR abraxane OR celltaxel OR ebetaxel OR neotaxan OR paxene OR ribotax OR taxomedac OR onxol OR nov-onxol OR taxolo OR tassolo) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>21</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (Paclitaxel ODER Taxol) UND ?ALK?  Suche A2: (Paclitaxel ODER Taxol) UND ?anaplastic?  Suche B1: (paclitaxelum ODER paklitaxel) UND ?ALK?  Suche B2: (paclitaxelum ODER paklitaxel) UND ?anaplastic?  Suche C1: (paklitaxel ODER 33069-62-4) UND ?ALK?  Suche C2: (paklitaxel ODER 33069-62-4) UND ?anaplastic?  Suche D1: (P88XT4IS4D ODER abraxane) UND ?ALK?  Suche D2: (P88XT4IS4D ODER abraxane) UND ?anaplastic?  Suche E1: (celltaxel ODER ebetaxel) UND ?ALK?  Suche E2: (celltaxel ODER ebetaxel) UND ?anaplastic?  Suche F1: (neotaxan ODER paxene) UND ?ALK?  Suche F2: (neotaxan ODER paxene) UND ?anaplastic?  Suche G1: (ribotax ODER taxomedac) UND ?ALK?  Suche G2: (ribotax ODER taxomedac) UND ?anaplastic?  Suche H1: (onxol ODER nov-onxol) UND ?ALK?  Suche H2: (onxol ODER nov-onxol) UND ?anaplastic?  Suche I1: (taxolo ODER tassolo) UND ?ALK?  Suche I2: (taxolo ODER tassolo) UND ?anaplastic?  Suche J1: (neotaxan ODER paxene) UND ?ALK?  Suche J2: (neotaxan ODER paxene) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 44 Einträge  Suche A2: 3 Einträge  Suche B1: 0 Einträge  Suche B2: 0 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche D1: 8 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Suche G1: 1 Einträge  Suche G2: 0 Einträge  Suche H1: 0 Einträge  Suche H2: 0 Einträge  Suche I1: 0 Einträge</p>



	Suche I2: 0 Einträge Suche J1: 0 Einträge Suche J2: 0 Einträge Summe: 56 Duplikate: 10 <b>Verbleibende Treffer: 46</b>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Pemetrexed

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(pemetrexed OR alimta OR elimta OR "LY 231514" OR LY231514 OR LY-231514 OR "LY 231,514" OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 04Q9AIZ7NO OR Pemetrexede OR Rolazar OR tifolar) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>20</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Pemetrexed* AND ALK OR Pemetrexed* AND anaplastic OR alimta AND ALK OR alimta AND anaplastic OR elimta AND ALK OR elimta AND anaplastic OR LY 231514 AND ALK OR LY 231514 AND anaplastic OR LY231514 AND ALK OR LY231514 AND anaplastic OR LY-231514 AND ALK OR LY-231514 AND anaplastic OR LY 231,514 AND ALK OR LY 231,514 AND anaplastic OR 137281-23-3 AND ALK OR 137281-23-3 AND anaplastic OR 150399-23-8 AND ALK OR 150399-23-8 AND anaplastic OR 04Q9AIZ7NO AND ALK OR 04Q9AIZ7NO AND anaplastic OR Rolazar AND ALK OR Rolazar AND anaplastic OR tifolar AND ALK OR tifolar AND anaplastic OR Pemetrexed AND ALK OR Pemetrexed AND anaplastic
<b>Treffer</b>	69 Einträge für 12 Studien Duplikate: 0 <b>Verbleibende Treffer: 12</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(pemetrexed OR pemetrexed* OR alimta OR elimta OR "LY 231514" OR LY231514 OR LY-231514 OR "LY 231,514" OR 137281-23-3 OR 150399-23-8 OR 04Q9AIZ7NO OR Rolazar OR tifolar) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>26</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (Pemetrexed? ODER ?limta) UND ?ALK?  Suche A2: (Pemetrexed? ODER ?limta) UND ?anaplast?  Suche B1: (Rolazar ODER tifolar) UND ?ALK?  Suche B2: (Rolazar ODER tifolar) UND ?anaplast?  Suche C1: (LY 231514 ODER LY231514) UND ?ALK?  Suche C2: (LY 231514 ODER LY231514) UND ?anaplast?  Suche D1: (LY-231514 ODER LY 231,514) UND ?ALK?  Suche D2: (LY-231514 ODER LY 231,514) UND ?anaplast?  Suche E1: (137281-23-3 ODER 150399-23-8) UND ?ALK?  Suche E2: (137281-23-3 ODER 150399-23-8) UND ?anaplast?  Suche F1: (04Q9AIZ7NO) UND ?ALK?  Suche F2: (04Q9AIZ7NO) UND ?anaplast?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 40 Einträge  Suche A2: 9 Einträge  Suche B1: 0 Einträge  Suche B2: 0 Einträge  Suche C1: 12 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge  Suche F1: 0 Einträge  Suche F2: 0 Einträge  Summe: 61  Duplikate: 20  <b>Verbleibende Treffer: 41</b></p>

<b>Studienregister</b>	Lillytrials
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US">https://www.lillytrialguide.com/en-US</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche A und B: Es wurde jeweils unter den Menüpunkten“find a trial” und “completed trials” gesucht. Dabei wurde jeweils auf NSCLC eingeschränkt.</p> <p>Suche A: Search for a Lilly clinical trial in your area: All Medical Conditions – Cancer – Lung Canger – Non-small Cell Lung Cancer</p> <p>Suche B: Completed Trials - – Cancer – Lung Canger – Non-small Cell Lung Cancer</p> <p>Suche C: Search CSR Synopses (<a href="https://www.lilly.com/clinical-study-report-csr-synopses">https://www.lilly.com/clinical-study-report-csr-synopses</a>) – Generic Name: Pemetrexed – Indications: Carcinoma, Non-Small Cell Lung; Non-Small Cell Lung Cancer</p>
<b>Treffer</b>	<p><b>Suche A: 14</b></p> <p><b>Suche B: 1</b></p> <p><b>Suche C: 18</b></p> <p><b>Treffer gesamt: 33</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Vinorelbin

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: (vinorelbin OR navirel OR bendarelbin OR eberelbin OR vinocleus OR navin OR navelbine OR vinorelbinum OR vinorelbine OR 71486-22-1 OR Q6C979R91Y OR vinorelbina OR winorelbina) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>2</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: vinorelbin AND ALK OR navirel AND ALK OR bendarelbin AND ALK OR eberelbin AND ALK OR vinocleus AND ALK OR navin AND ALK OR navelbine AND ALK OR vinorelbin* AND ALK OR 71486-22-1 ALK OR Q6C979R91Y AND ALK OR winorelbina AND ALK OR vinorelbin AND anaplastic OR navirel AND anaplastic OR bendarelbin AND anaplastic OR eberelbin AND anaplastic OR vinocleus AND anaplastic OR navin AND anaplastic OR navelbine AND anaplastic OR vinorelbin* AND anaplastic OR 71486-22-1 anaplastic OR Q6C979R91Y AND anaplastic OR winorelbina AND anaplastic
<b>Treffer</b>	Einträge 11 für 2 Studien Duplikate: 1 <b>Verbleibende Treffer: 1</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(vinorelbin OR navirel OR bendarelbin OR eberelbin OR vinocleus OR navin OR navelbine OR vinorelbin* OR 71486-22-1 OR Q6C979R91Y OR winorelbina) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>6</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (vinorelbine? ODER navelbine) UND ?ALK?  Suche A2: (vinorelbine? ODER navelbine) UND ?anaplastic?  Suche B1: (navin ODER vinorelbine) UND ?ALK?  Suche B2: (navin ODER vinorelbine) UND ?anaplastic?  Suche C1: (vinorelbine ODER navelbine) UND ?ALK?  Suche C2: (vinorelbine ODER navelbine) UND ?anaplastic?  Suche D1: (vinorelbine ODER navelbine) UND ?ALK?  Suche D2: (vinorelbine ODER navelbine) UND ?anaplastic?  Suche E1: (71486-22-1 ODER Q6C979R91Y) UND ?ALK?  Suche E2: (71486-22-1 ODER Q6C979R91Y) UND ?anaplastic?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 7 Einträge  Suche A2: 0 Einträge  Suche B1: 0 Einträge  Suche B2: 0 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Suche E1: 0 Einträge  Suche E2: 0 Einträge</p> <p><b>Verbleibende Treffer: 7</b></p>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ceritinib

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms (ceritinib OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>33</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	Search terms: ceritinib AND ALK OR Zykadia AND ALK OR ldk378 AND ALK OR ldk-378 AND ALK OR ldk 378 AND ALK OR 1032900-25-6 AND ALK OR SUB130802 AND ALK OR ceritinib AND anaplastic OR Zykadia AND anaplastic OR ldk378 AND anaplastic OR ldk-378 AND anaplastic OR ldk 378 AND anaplastic OR 1032900-25-6 AND anaplastic OR SUB130802 AND anaplastic
<b>Treffer</b>	89 Einträge für <b>35</b> Studien

<b>Studienregister</b>	<u>EU Clinical Trials Register</u>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	(ceritinib OR Zykadia OR ldk378 OR ldk-378 OR "ldk 378" OR 1032900-25-6 OR SUB130802) AND (ALK OR anaplastic)
<b>Treffer</b>	<b>10</b>

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils in “active substance”, „Productname /code” und “Textfelder“ gesucht, die Suchbegriffe ALK und anaplastic jeweils in „Textfelder“</p> <p>Suche A1: (ceritinib ODER Zykadia) UND ?ALK?  Suche A2: (ceritinib ODER Zykadia) UND ?anaplast?  Suche B1: (ldk378 ODER ldk-378) UND ?ALK?  Suche B2: (ldk378 ODER ldk-378) UND ?anaplast?  Suche C1: (ldk 378 ODER 1032900-25-6) UND ?ALK?  Suche C2: (ldk 378 ODER 1032900-25-6) UND ?anaplast?  Suche D1: (SUB130802) UND ?ALK?  Suche D2: (SUB130802) UND ?anaplast?</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 5 Einträge  Suche A2: 3 Einträge  Suche B1: 6 Einträge  Suche B2: 3 Einträge  Suche C1: 0 Einträge  Suche C2: 0 Einträge  Suche D1: 0 Einträge  Suche D2: 0 Einträge  Summe: 17  Duplikate: 11  Verbleibende Treffer: 6</p>



<b>Studienregister</b>	Novartis Clinical Trials
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/home.nov">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/home.nov</a> <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/trialresults.nov">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/trialresults.nov</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.02.2017
<b>Suchstrategie</b>	<p>A) Die Wirkstoffe und deren Synonyme wurden jeweils bei „ongoing trials – search“ gesucht. Suche A1: Ceritinib Suche A2: LDK378 Suche A3: Zykadia Suche A4: ldk 378 Suche A5: ldk-378 Suche A6: 1032900-25-6 Suche A7: SUB130802</p> <p>B) Nach der Indikation wurde jeweils bei „ongoing trials – search“ gesucht. Suche B1: NSCLC Suche B2: ALK</p> <p>C) Zusätzlich wurde auch unter „clinical trial results“ gesucht, dabei jeweils nach dem Produkt LDK378/ceritinib</p>
<b>Treffer</b>	<p>Suche A1: 8 Einträge Suche A2: 11 Einträge Suche A3: 0 Einträge Suche A4: 0 Einträge Suche A5: 0 Einträge Suche A6: 0 Einträge Suche A7: 0 Einträge</p> <p>Suche B1: 12 Einträge Suche B2: 15 Einträge</p> <p>Suche C1: 1 Eintrag</p> <p>Summe: 47 Duplikate: 23 <b>Verbleibende Treffer: 24</b></p>

### 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

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-5)
[1]	Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34(34): 4079-4085.	A5
[2]	Hida, T., Nakagawa, K., Seto, T., Satouchi, M., Nishio, M. et al. Pharmacologic study (JP28927) of alectinib in Japanese patients with ALK+ non-small-cell lung cancer with or without prior crizotinib therapy. <i>Cancer science</i> 2016; 107(11): 1642-1646.	A2
[3]	Takeuchi, K., Togashi, Y., Kamihara, Y., Fukuyama, T., Yoshioka, H. et al. Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2016; 27(1): 185-92.	A5
[4]	Mezquita, L., Besse, B. Sequencing ALK inhibitors: alectinib in crizotinib-resistant patients, a phase 2 trial by Shaw et al. <i>Journal of thoracic disease</i> 2016; 8(11): 2997-3002.	A5

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib mithilfe zweier einarmiger Studien gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht um indirekte Vergleiche im formellen Sinn handelt, werden die im Rahmen der Suche nach den zweckmäßigen Vergleichstherapien im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund, im Abschnitt der Suche nach weiteren Untersuchungen dokumentiert.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-6)</b>
[1]	Asao, T., Fujiwara, Y., Itahashi, K., Kitahara, S., Goto, Y. et al. Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016.	<b>A5</b>
[2]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2015; 90(2): 255-60	<b>A5</b>
[3]	Engelsberg, A. Cross-over-it's a feature, not a bug. <i>Annals of Oncology</i> 2015; 26(9): 2000-2002.	<b>A5</b>
[4]	First reports of adverse drug reactions in recent weeks. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 2015; 31(5): 164.	<b>A5</b>
[5]	Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. <i>The Lancet. Oncology</i> 2014; 15(10): 1119-28.	<b>A5</b>
[6]	Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled analysis of CNS response to alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2016; 34(34): 4079-4085.	<b>A5</b>
[7]	Gainor, J. F., Sherman, C. A., Willoughby, K., Logan, J., Kennedy, E. et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2015; 10(2): 232-6.	<b>A5</b>
[8]	Ito, K., Hataji, O., Kobayashi, H., Fujiwara, A., Yoshida, M. et al. Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2017; 12(2): 390-396.	<b>A2</b>
[9]	Jassem, J. Alectinib in crizotinib-resistant, ALK-positive NSCLC. <i>The Lancet. Oncology</i> 2016; 17: 134-135.	<b>A5</b>
[10]	Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T. et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016; 34(2): 123-129.	<b>A5</b>
[11]	Kodama, T., Tsukaguchi, T., Satoh, Y., Yoshida, M., Watanabe, Y. et al. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Molecular cancer therapeutics</i> 2014; 13(12): 2910-8.	<b>A1</b>
[12]	Lin, Y.-T., Yu, C.-J., Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Kinase Domain Mutation Following ALK Inhibitor(s) Failure in Advanced ALK Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis and Literature Review. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): e77-e94.	<b>A5</b>

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-6)</b>
[13]	Metro, G., Lunardi, G., Bennati, C., Chiarini, P., Sperduti, I. et al. Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> 2016; 129(2): 355-61.	<b>A5</b>
[14]	Mezquita, L., Besse, B. Sequencing ALK inhibitors: alectinib in crizotinib-resistant patients, a phase 2 trial by Shaw et al. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2016; 8(11): 2997-3002.	<b>A5</b>
[15]	Morcos, P. N., Cleary, Y., Guerini, E., Dall, G., Bogman, K. et al. Clinical Drug-Drug Interactions Through Cytochrome P450 3A (CYP3A) for the Selective ALK Inhibitor Alectinib. <i>Clinical pharmacology in drug development</i> 2016; 00(0):1-12	<b>A5</b>
[16]	Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34(7): 661-8.	<b>A5</b>
[17]	Ou, S.-H. I., Klempner, S. J., Azada, M. C., Rausei-Mills, V., Duma, C. Radiation necrosis presenting as pseudoprogression (PsP) during alectinib treatment of previously radiated brain metastases in ALK-positive NSCLC: Implications for disease assessment and management. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2015; 88(3): 355-9.	<b>A5</b>
[18]	Ou, S.-H. I., Sommers, K. R., Azada, M. C., Garon, E. B. Alectinib induces a durable (>15 months) complete response in an ALK-positive non-small cell lung cancer patient who progressed on crizotinib with diffuse leptomeningeal carcinomatosis. <i>The oncologist</i> 2015; 20(2): 224-6.	<b>A5</b>
[19]	Sakamoto, H., Tsukaguchi, T., Hiroshima, S., Kodama, T., Kobayashi, T. et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. <i>Cancer cell</i> 2011; 19(5): 679-90.	<b>A5</b>
[20]	Shaw, A. T. Combining inhibitors of ALK and ROS1 with other agents for the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2015; 13(5): 282-284.	<b>A5</b>
[21]	Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> 2016; 17(2): 234-242.	<b>A5</b>
[22]	Takeuchi, K., Togashi, Y., Kamihara, Y., Fukuyama, T., Yoshioka, H. et al. Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> 2016; 27(1): 185-92.	<b>A1</b>
[23]	Togashi, Y., Mizuuchi, H., Kobayashi, Y., Hayashi, H., Terashima, M. et al. An activating ALK gene mutation in ALK IHC-positive/FISHnegative nonsmall-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2015; 26(8): 1800-1801.	<b>A5</b>
[24]	Watanabe, S., Hayashi, H., Okamoto, K., Fujiwara, K., Hasegawa, Y. et al. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(6): 528-534.	<b>A5</b>
[25]	Yang, J. C.-H. A selective ALK inhibitor in ALK-rearranged patients. <i>The Lancet. Oncology</i> 2013; 14(7): 564-5.	<b>A5</b>

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-6)</b>
[26]	Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y. et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. Lung Cancer 2016; 97: 43-47.	<b>A5</b>

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-7)</b>
[1]	Asao, T., Fujiwara, Y., Itahashi, K., Kitahara, S., Goto, Y. et al. Sequential Use of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Japanese Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016. DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.11.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.11.015</a>	A5
[2]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2015; 90(2): 255-60	A5
[3]	Engelsberg, A. Cross-over-it's a feature, not a bug. <i>Annals of Oncology</i> 2015; 26(9): 2000-2002.	A5
[4]	First reports of adverse drug reactions in recent weeks. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 2015; 31(5): 164.	A5
[5]	Gainor, J. F., Sherman, C. A., Willoughby, K., Logan, J., Kennedy, E. et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2015; 10(2): 232-6.	A5
[6]	Ito, K., Hataji, O., Kobayashi, H., Fujiwara, A., Yoshida, M. et al. Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2017; 12(2): 390-396.	A2
[7]	Jassem, J. Alectinib in crizotinib-resistant, ALK-positive NSCLC. <i>The Lancet. Oncology</i> 2016; 17: 134-135.	A5
[8]	Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T. et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016; 34(2): 123-129.	A5
[9]	Kodama, T., Tsukaguchi, T., Satoh, Y., Yoshida, M., Watanabe, Y. et al. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Molecular cancer therapeutics</i> 2014; 13(12): 2910-8.	A1
[10]	Lin, Y.-T., Yu, C.-J., Yang, J. C.-H., Shih, J.-Y. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Kinase Domain Mutation Following ALK Inhibitor(s) Failure in Advanced ALK Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis and Literature Review. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): e77-e94.	A8
[11]	Metro, G., Lunardi, G., Bennati, C., Chiarini, P., Sperduti, I. et al. Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> 2016; 129(2): 355-61.	A5

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-7)
[12]	Mezquita, L., Besse, B. Sequencing ALK inhibitors: alectinib in crizotinib-resistant patients, a phase 2 trial by Shaw et al. Journal of Thoracic Disease 2016; 8(11): 2997-3002.	A5
[13]	Morcos, P. N., Cleary, Y., Guerini, E., Dall, G., Bogman, K. et al. Clinical Drug-Drug Interactions Through Cytochrome P450 3A (CYP3A) for the Selective ALK Inhibitor Alectinib. Clinical pharmacology in drug development 2016; 00(0):1-12	A2
[14]	Ou, S.-H. I., Klemptner, S. J., Azada, M. C., Rausei-Mills, V., Duma, C. Radiation necrosis presenting as pseudoprogression (PsP) during alectinib treatment of previously radiated brain metastases in ALK-positive NSCLC: Implications for disease assessment and management. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2015; 88(3): 355-9.	A5
[15]	Ou, S.-H. I., Sommers, K. R., Azada, M. C., Garon, E. B. Alectinib induces a durable (>15 months) complete response in an ALK-positive non-small cell lung cancer patient who progressed on crizotinib with diffuse leptomeningeal carcinomatosis. The oncologist 2015; 20(2): 224-6.	A5
[16]	Sakamoto, H., Tsukaguchi, T., Hiroshima, S., Kodama, T., Kobayashi, T. et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. Cancer cell 2011; 19(5): 679-90.	A5
[17]	Shaw, A. T. Combining inhibitors of ALK and ROS1 with other agents for the treatment of non-small cell lung cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology 2015; 13(5): 282-284.	A5
[18]	Takeuchi, K., Togashi, Y., Kamihara, Y., Fukuyama, T., Yoshioka, H. et al. Prospective and clinical validation of ALK immunohistochemistry: results from the phase I/II study of alectinib for ALK-positive lung cancer (AF-001JP study). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2016; 27(1): 185-92.	A1
[19]	Togashi, Y., Mizuuchi, H., Kobayashi, Y., Hayashi, H., Terashima, M. et al. An activating ALK gene mutation in ALK IHC-positive/FISHnegative nonsmall-cell lung cancer. Annals of Oncology 2015; 26(8): 1800-1801.	A5
[20]	Watanabe, S., Hayashi, H., Okamoto, K., Fujiwara, K., Hasegawa, Y. et al. Progression-Free and Overall Survival of Patients With ALK Rearrangement-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Treated Sequentially With Crizotinib and Alectinib. Clinical Lung Cancer 2016; 17(6): 528-534.	A5
[21]	Yang, J. C.-H. A selective ALK inhibitor in ALK-rearranged patients. The Lancet. Oncology 2013; 14(7): 564-5.	A5
[22]	Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y. et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. Lung Cancer 2016; 97: 43-47.	A5

Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien**Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Ali, S. M., Hensing, T., Schrock, A. B., Allen, J., Sanford, E. et al. Comprehensive genomic profiling identifies a subset of Crizotinib- responsive ALK-rearranged non-small cell lung cancer not detected by fluorescence in situ hybridization. <i>Oncologist</i> 2016; 21(6): 762-770.	A2
[2]	Awad, M. M., Katayama, R., McTigue, M., Liu, W., Deng, Y.-L. et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. <i>New England Journal of Medicine</i> 2013; 368(25): 2395-2401.	A1
[3]	Bala, S., Gundeti, S., Linga, V., Maddali, L., Digumarti, R. et al. Clinicopathological features and outcomes in advanced nonsmall cell lung cancer with tailored therapy. <i>Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology</i> 2016; 37(4): 242-250.	A8
[4]	Browning, E. T., Weickhardt, A. J., Camidge, D. R. Response to crizotinib rechallenge after initial progression and intervening chemotherapy in ALK lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2013; 8(3): e21-e22.	A5
[5]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(6): 1013-1021.	A8
[6]	de Castria Tiago, B., da Silva Edina, M. K., Gois Aecio, F. T., Riera, R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013(8).	A1
[7]	De Marinis, F., Ardizzoni, A., Fontanini, G., Grossi, F., Cappuzzo, F. et al. Management of italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: Results of the longitudinal phase of the life observational study. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2014; 15(5): 338-345.e1.	A8
[8]	Djalalov, S., Beca, J., Hoch, J. S., Krahn, M., Tsao, M.-S. et al. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(10): 1012-1019.	A4
[9]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2015; 31(8): 1587-1597.	A8



Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[10]	Guo, J., Zinner, R., Zaorsky, N. G., Guo, W., Lu, B. Systemic therapy for echinoderm microtubule-associated proteinlike 4 anaplastic lymphoma kinase non-small cell lung cancer brain metastases. <i>Journal of Thoracic Disease</i> 2016; 8(9): E1028-E1031.	A5
[11]	Hayashi, H., Okamoto, I., Tanizaki, J., Tanaka, K., Okuda, T. et al. Cystic brain metastasis in non-small-cell lung cancer with ALK rearrangement. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(36): e122-e124.	A2
[12]	Kelly, R. J., Hillner, B. E., Smith, T. J. Cost effectiveness of crizotinib for anaplastic lymphoma kinase-positive, non-small-cell lung cancer: Who is going to blink at the cost? <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(10): 983-985.	A5
[13]	Kim, S., Kim, T. M., Kim, D.-W., Go, H., Keam, B. et al. Heterogeneity of genetic changes associated with acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2013; 8(4): 415-422.	A2
[14]	Laine, A. M., Westover, K. D., Choy, H. Radiation therapy as a backbone of treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. <i>Seminars in Oncology</i> 2014; 41(1): 57-68.	A5
[15]	Le, X., Freed, J. A., Vanderlaan, P. A., Huberman, M. S., Rangachari, D. et al. Detection of Crizotinib-Sensitive Lung Adenocarcinomas With MET, ALK, and ROS1 Genomic Alterations via Comprehensive Genomic Profiling. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): e105-e109.	A2
[16]	Matsuoka, H., Kurata, T., Okamoto, I., Kaneda, H., Tanaka, K. et al. Clinical response to crizotinib retreatment after acquisition of drug resistance. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2013; 31(19): e322-3.	A2
[17]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[18]	Miyazaki, K., Satoh, H., Tamura, T. Response to pemetrexed rechallenge after acquired resistance of ALK inhibitors. <i>Lung Cancer</i> 2016; 102: 135.	A5
[19]	Park, J., Yamaura, H., Yatabe, Y., Hosoda, W., Kondo, C. et al. 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> 2014; 3(1): 118-123.	A4
[20]	Park, S., Park, T. S., Choi, C.-M., Lee, D. H., Kim, S.-W. et al. Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): e83-e89.	A8
[21]	Ren, S., Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Aisner, D. L., Boyle, T. et al. Atypical negative ALK break-apart FISH harboring a crizotinib-responsive ALK rearrangement in non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2014; 9(3): e21-e23.	A2
[22]	Riess, J. W., Padda, S. K., Bangs, C. D., Das, M., Neal, J. W. et al. A case series of lengthy progression-free survival with pemetrexed-containing therapy	A1

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)</b>
	in metastatic non-small-cell lung cancer patients harboring ros1 gene rearrangements. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2013; 14(5): 592-595.	
[23]	Romanus, D., Cardarella, S., Cutler, D., Landrum, M. B., Lindeman, N. I. et al. Cost-effectiveness of multiplexed predictive biomarker screening in non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2015; 10(4): 586-594.	A8
[24]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. <i>Oncotarget</i> 2015; 6(12): 10577-10585.	A8
[25]	Shaw, A. T., Varghese, A. M., Solomon, B. J., Costa, D. B., Novello, S. et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2013; 24(1): 59-66.	A1
[26]	Solomon, B. J., Cappuzzo, F., Felip, E., Blackhall, F. H., Costa, D. B. et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2016; 34(24): 2858-65.	A1
[27]	Tchekmedyan, N., Ali, S. M., Miller, V. A., Haura, E. B. Acquired ALK L1152R mutation confers resistance to crizotinib and predicts response to alectinib. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2016; 11(7): e87-e88.	A5
[28]	Toyokawa, G., Hirai, F., Inamasu, E., Yoshida, T., Nosaki, K. et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both crizotinib and alectinib. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2014; 9(12): e86-e87.	A2
[29]	Wojas-Krawczyk, K., Krawczyk, P. A., Ramlau, R. A., Szumiło, J., Kozielski, J. et al. The analysis of ALK gene rearrangement by fluorescence in situ hybridization in non-small cell lung cancer patients. <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2013; 17(6): 484-492.	A4
[30]	Zhang, Q., Qin, N., Wang, J., Lv, J., Yang, X. et al. Crizotinib versus platinum-based double-agent chemotherapy as the first line treatment in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma. <i>Thoracic Cancer</i> 2016; 7(1): 3-8.	A1

Suche nach Gemcitabin

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Bala, S., Gundeti, S., Linga, V., Maddali, L., Digumarti, R. et al. Clinicopathological features and outcomes in advanced nonsmall cell lung cancer with tailored therapy. <i>Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology</i> 2016; 37(4): 242-250.	A2
[2]	Camidge, D. R., Kono, S. A., Lu, X., Okuyama, S., Barón, A. E. et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2011; 6(4): 774-780.	A2
[3]	Chiari, R., Duranti, S., Ludovini, V., Bellezza, G., Pireddu, A. et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(9): e30-e32.	A2
[4]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung Cancer</i> 2015; 90(2): 255-260.	A8
[5]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(6): 1013-1021.	A2
[6]	De Marinis, F., Ardizzoni, A., Fontanini, G., Grossi, F., Cappuzzo, F. et al. Management of Italian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Second-Line Treatment: Results of the Longitudinal Phase of the LIFE Observational Study. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2014; 15(5): 338-345.e1.	A8
[7]	Djalalov, S., Beca, J., Hoch, J. S., Krahn, M., Tsao, M.-S. et al. Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(10): 1012-1019.	A2
[8]	Le, X., Freed, J. A., Vanderlaan, P. A., Huberman, M. S., Rangachari, D. et al. Detection of Crizotinib-Sensitive Lung Adenocarcinomas With MET, ALK, and ROS1 Genomic Alterations via Comprehensive Genomic Profiling. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): e105-e109.	A2
[9]	Liang, Y., Wakelee, H. A., Neal, J. W. Relationship of Driver Oncogenes to Long-Term Pemetrexed Response in Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): 366-373.	A2
[10]	Maizères, J., Barlesi, F., Filleron, T., Besse, B., Monnet, I. et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27(2): 281-286.	A2
[11]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[12]	Noronha, V., Ramaswamy, A., Patil, V. M., Joshi, A., Chougule, A. et al. ALK positive lung cancer: Clinical profile, practice and outcomes in a devel-	A2

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
	oping country. PLoS ONE 2016; 11(9).	
[13]	Pelosi, G., Haspinger, E. R., Bimbatti, M., Leone, G., Paolini, B. et al. Does immunohistochemistry affect response to therapy and survival of inoperable non-small cell lung carcinoma patients? A survey of 145 stage III-IV consecutive cases. International Journal of Surgical Pathology 2014; 22(2): 136-148.	A8
[14]	Ren, S., Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Aisner, D. L., Boyle, T. et al. Atypical negative ALK break-apart FISH harboring a crizotinib-responsive ALK rearrangement in non-small-cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2014; 9(3): e21-e23.	A2
[15]	Rossi, A., Galetta, D., Bottiglieri, L., Stufano, V., Barberis, M. Evaluation of ALK gene status in primary lung adenocarcinoma and matched metastases. Journal of Thoracic Oncology 2011; 6(6): 1146.	A1
[16]	Sahnane, N., Frattini, M., Bernasconi, B., Zappa, F., Schiavone, G. et al. EGFR and KRAS Mutations in ALK-Positive Lung Adenocarcinomas: Biological and Clinical Effect. Clinical Lung Cancer 2016; 17(1): 56-61.	A2
[17]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 2015; 6(12): 10577-10585.	A8
[18]	Song, Z., Su, H., Zhang, Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. Cancer Medicine 2016; 5(10): 2688-2693.	A2

Suche nach Vinorelbin

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Barlesi, F., Mazières, J., Merlio, J.-P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). <i>The Lancet</i> 2016; 387(10026): 1415-1426.	A8
[2]	De Marinis, F., Ardizzoni, A., Fontanini, G., Grossi, F., Cappuzzo, F. et al. Management of Italian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Second-Line Treatment: Results of the Longitudinal Phase of the LIFE Observational Study. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2014; 15(5): 338-345.e1.	A8
[3]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2015; 31(8): 1587-1597.	A8
[4]	Mazières, J., Barlesi, F., Filleron, T., Besse, B., Monnet, I. et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27(2): 281-286.	A2
[5]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[6]	Pelosi, G., Haspinger, E. R., Bimbatti, M., Leone, G., Paolini, B. et al. Does immunohistochemistry affect response to therapy and survival of inoperable non-small cell lung carcinoma patients? A survey of 145 stage III-IV consecutive cases. <i>International Journal of Surgical Pathology</i> 2014; 22(2): 136-148.	A2
[7]	Tufman, A. L. H., Edelmann, M., Gamarra, F., Reu, S., Borgmeier, A. et al. Preselection based on clinical characteristics in German non-small-cell lung cancer patients screened for EML4-ALK translocation. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2014; 9(1): 109-13.	A8

Suche nach Ceritinib

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Biya, J., Caramella, C., Lindsay, C. R., Planchard, D., Besse, B. A Long-Term Spinal Intramedullary Response to Ceritinib in ALK Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2015; 10(6): e44-5.	A2
[2]	Ceccon, M. Ceritinib as a promising therapy for ALK related diseases. <i>Translational lung cancer research</i> 2014; 3(6): 376-8.	A5
[3]	Cha, Y. J., Kim, H. R., Shim, H. S. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants. <i>Journal of translational medicine</i> 2016; 14(1): 296.	A8
[4]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2015; 90(2): 255-60.	A2
[5]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(6): 1013-1021.	A8
[6]	Gainor, J. F., Tan, D. S. W., De Pas, T., Solomon, B. J., Ahmad, A. et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> 2015; 21(12): 2745-52.	A8
[7]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Current medical research and opinion</i> 2015; 31(8): 1587-97.	A2
[8]	Hong, Y., Passos, V. Q., Huang, P.-H., Lau, Y. Y. Population Pharmacokinetics of Ceritinib in Adult Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. <i>Journal of clinical pharmacology</i> 2016; 00(0): 1-11.	A4
[9]	Hurry, M., Zhou, Z.-Y., Zhang, J., Zhang, C., Liangyi, F. et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. <i>Journal of medical economics</i> 2016; 19(10): 936-944	A8
[10]	Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T. et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2016; 34(2): 123-9.	A8
[11]	Kayaniyil, S., Hurry, M., Wilson, J., Wheatley-Price, P., Melosky, B. et al. Treatment patterns and survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: a Canadian retrospective study. <i>Current oncology (Toronto, Ont.)</i> 2016; 23(6): e589-e597.	A8
[12]	Kim, D.-W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. M. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell	A8

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
	lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. The Lancet. Oncology 2016; 17: 452-63	
[13]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. Clinical Lung Cancer 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[14]	Nishio, M., Murakami, H., Horiike, A., Takahashi, T., Hirai, F. et al. Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2015; 10(7): 1058-66.	A8
[15]	Raedler, L. A. Zykadia (Ceritinib) Approved for Patients with Crizotinib-Resistant ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. American health & drug benefits 2015; 8(Spec Feature): 163-6.	A5
[16]	Schaefer, E. S., Baik, C. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. Cancer management and research 2016; 8: 33-8.	A8
[17]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 2015; 6(12): 10577-10585.	A8
[18]	Shaw, A. T., Kim, D.-W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2014; 370(13): 1189-97.	A8
[19]	Won, J. K., Keam, B., Koh, J., Cho, H. J., Jeon, Y. K. et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2015; 26(2): 348-54.	A8
[20]	Woo, C. G., Seo, S., Kim, S. W., Jang, S. J., Park, K. S. et al. Differential protein stability and clinical responses of EML4-ALKfusion variants to various ALK inhibitors in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017.	A1
[21]	Worley, S. Lung cancer research is taking on new challenges: Knowledge of tumors' molecular diversity is opening new pathways to treatment. P and T 2014; 39(10): 698-704.	A5

**Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen**

Suche nach Docetaxel

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Bal, A., Singh, N., Agarwal, P., Das, A., Behera, D. ALK gene rearranged lung adenocarcinomas: molecular genetics and morphology in cohort of patients from North India. <i>APMIS</i> 2016; 124(10): 832-838.	A5
[2]	Chiari, R., Duranti, S., Ludovini, V., Bellezza, G., Pireddu, A. et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014; 32(9): e30-e32.	A2
[3]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung Cancer</i> 2015; 90(2): 255-260.	A5
[4]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(6): 1013-1021.	A5
[5]	de Castria Tiago, B., da Silva Edina, M. K., Gois Aecio, F. T., Riera, R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2013(8).	A2
[6]	De Marinis, F., Ardizzoni, A., Fontanini, G., Grossi, F., Cappuzzo, F. et al. Management of Italian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Second-Line Treatment: Results of the Longitudinal Phase of the LIFE Observational Study. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2014; 15(5): 338-345.e1.	A5
[7]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2015; 31(8): 1587-1597.	A5
[8]	Hurry, M., Zhou, Z.-Y., Zhang, J., Zhang, C., Liangyi, F. et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. <i>Journal of medical economics</i> 2016; 19(10): 936-944	A1
[9]	Johnson, A. C., Do, P., Richard, N., Dubos, C., Michels, J. J. et al. Identification of I1171N resistance mutation in ALK-positive non-small-cell lung cancer tumor sample and circulating tumor DNA. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2016; 99: 38-40.	A2
[10]	Matsuoka, H., Kurata, T., Okamoto, I., Kaneda, H., Tanaka, K. et al. Clinical response to crizotinib retreatment after acquisition of drug resistance. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013; 31(19): e322-e323.	A2
[11]	Mazières, J., Barlesi, F., Filleron, T., Besse, B., Monnet, I. et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort. <i>Annals of Oncology</i> 2016;	A2



Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
	27(2): 281-286.	
[12]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[13]	Middleton, G., Crack, L. R., Popat, S., Swanton, C., Hollingsworth, S. J. et al. The National Lung Matrix Trial: Translating the biology of stratification in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2015; 26(12): 2464-2469.	A5
[14]	Park, J., Yamaura, H., Yatabe, Y., Hosoda, W., Kondo, C. et al. 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> 2014; 3(1): 118-123.	A5
[15]	Pelosi, G., Haspinger, E. R., Bimbatti, M., Leone, G., Paolini, B. et al. Does immunohistochemistry affect response to therapy and survival of inoperable non-small cell lung carcinoma patients? A survey of 145 stage III-IV consecutive cases. <i>International Journal of Surgical Pathology</i> 2014; 22(2): 136-148.	A5
[16]	Romanus, D., Cardarella, S., Cutler, D., Landrum, M. B., Lindeman, N. I. et al. Cost-effectiveness of multiplexed predictive biomarker screening in non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2015; 10(4): 586-594.	A8
[17]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. <i>Oncotarget</i> 2015; 6(12): 10577-10585.	A5
[18]	Song, Z., Su, H., Zhang, Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(10): 2688-2693.	A5
[19]	Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y. et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2016; 97: 43-47.	A8

Suche nach Pemetrexed

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Bagcchi, S. First-line crizotinib shows promise in patients with NSCLC. The Lancet Respiratory Medicine 2015; 3(1): 17.	A5
[2]	Bal, A., Singh, N., Agarwal, P., Das, A., Behera, D. ALK gene rearranged lung adenocarcinomas: molecular genetics and morphology in cohort of patients from North India. APMIS 2016; 124(10): 832-838.	A5
[3]	Bala, S., Gundeti, S., Linga, V., Maddali, L., Digumarti, R. et al. Clinicopathological features and outcomes in advanced nonsmall cell lung cancer with tailored therapy. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology 2016; 37(4): 242-250.	A5
[4]	Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J.-P., Debieuvre, D., Mosser, J. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet 2016; 387(10026): 1415-1426.	A8
[5]	Berge, E. M., Lu, X., Maxson, D., Barón, A. E., Gadgeel, S. M. 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.	A5
[6]	Browning, E. T., Weickhardt, A. J., Camidge, D. R. Response to crizotinib rechallenge after initial progression and intervening chemotherapy in ALK lung cancer. Journal of Thoracic Oncology 2013; 8(3): e21-e22.	A5
[7]	Camidge, D. R., Brosnan, E. M., DeSilva, C., Koo, P. J., Chonchol, M. Crizotinib effects on creatinine and non-creatinine-based measures of glomerular filtration rate. Journal of Thoracic Oncology 2014; 9(11): 1634-1637.	A2
[8]	Crizotinib. Prescrire international 2013; 22(143): 264.	A2
[9]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. Cancer Medicine 2016; 5(6): 1013-1021.	A5
[10]	De Marinis, F., Ardizzoni, A., Fontanini, G., Grossi, F., Cappuzzo, F. et al. Management of Italian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Second-Line Treatment: Results of the Longitudinal Phase of the LIFE Observational Study. Clinical Lung Cancer 2014; 15(5): 338-345.e1.	A8
[11]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. Current Medical Research and Opinion 2015; 31(8): 1587-1597.	A5
[12]	Hurry, M., Zhou, Z.-Y., Zhang, J., Zhang, C., Liangyi, F. et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. Journal of medical economics 2016; 19(10): 936-944	A1
[13]	Kim, H. R., Lim, S. M., Kim, H. J., Hwang, S. K., Park, J. K. et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never	A5

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
	smokers with lung adenocarcinoma. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> 2013; 24(9): 2364-70.	
[14]	Liang, Y., Wakelee, H. A., Neal, J. W. Relationship of Driver Oncogenes to Long-Term Pemetrexed Response in Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): 366-373.	A2
[15]	Mazières, J., Barlesi, F., Filleron, T., Besse, B., Monnet, I. et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: Results from the European EUHER2 cohort. <i>Annals of Oncology</i> 2016; 27(2): 281-286.	A2
[16]	Mazières, J., Zalcman, G., Crinò, L., Biondani, P., Barlesi, F. et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2015; 33(9): 992-9.	A1
[17]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[18]	Metro, G., Lunardi, G., Bennati, C., Chiarini, P., Sperduti, I. et al. Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> 2016; 129(2): 355-361.	A2
[19]	Noronha, V., Ramaswamy, A., Patil, V. M., Joshi, A., Chougule, A. et al. ALK positive lung cancer: Clinical profile, practice and outcomes in a developing country. <i>PLoS ONE</i> 2016; 11(9).	A5
[20]	Park, S., Park, T. S., Choi, C.-M., Lee, D. H., Kim, S.-W. et al. Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2015; 16(5): e83-e89.	A5
[21]	Pelosi, G., Haspinger, E. R., Bimbatti, M., Leone, G., Paolini, B. et al. Does immunohistochemistry affect response to therapy and survival of inoperable non-small cell lung carcinoma patients? A survey of 145 stage III-IV consecutive cases. <i>International Journal of Surgical Pathology</i> 2014; 22(2): 136-148.	A2
[22]	Riess, J. W., Nagpal, S., Iv, M., Zeineh, M., Gubens, M. A. et al. Prolonged survival of patients with non-small-cell lung cancer with leptomeningeal carcinomatosis in the modern treatment era. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2014; 15(3): 202-206.	A5
[23]	Riess, J. W., Padda, S. K., Bangs, C. D., Das, M., Neal, J. W. et al. A case series of lengthy progression-free survival with pemetrexed-containing therapy in metastatic non-small-cell lung cancer patients harboring ros1 gene rearrangements. <i>Clinical Lung Cancer</i> 2013; 14(5): 592-595.	A5
[24]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. <i>Oncotarget</i> 2015; 6(12): 10577-10585.	A5
[25]	Shaw, A. T., Varghese, A. M., Solomon, B. J., Costa, D. B., Novello, S. et al. Pemetrexed-based chemotherapy in patients with advanced, ALK-positive non-small cell lung cancer. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> 2013; 24(1): 59-66.	A5

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[26]	Song, Z., Su, H., Zhang, Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. <i>Cancer medicine</i> 2016; 5(10): 2688-2693.	A5
[27]	Takeda, M., Nakagawa, K. Crizotinib for ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastasis. <i>Translational Cancer Research</i> 2016. doi: 10.21037/tcr.2016.09.34	A5
[28]	Toyokawa, G., Hirai, F., Inamasu, E., Yoshida, T., Nosaki, K. et al. Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both crizotinib and alectinib. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2014; 9(12): e86-e87.	A2
[29]	Tufman, A. L. H., Edelmann, M., Gamarra, F., Reu, S., Borgmeier, A. et al. Preselection based on clinical characteristics in German non-small-cell lung cancer patients screened for EML4-ALK translocation. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2014; 9(1): 109-13.	A5
[30]	Weickhardt, A. J., Rothman, M. S., Salian-Mehta, S., Kiseljak-Vassiliades, K., Oton, A. B. et al. Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> 2012; 118(21): 5302-5309.	A5
[31]	Yanagisawa, S., Inoue, A., Koarai, A., Ono, M., Tamai, T. et al. Successful crizotinib retreatment after crizotinib-induced interstitial lung disease. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2013; 8(8): e73-e74.	A2
[32]	Yoshida, T., Oya, Y., Tanaka, K., Shimizu, J., Horio, Y. et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2016; 97: 43-47.	A8
[33]	Zhang, N.-N., Liu, Y.-T., Ma, L., Wang, L., Hao, X.-Z. et al. The molecular detection and clinical significance of ALK rearrangement in selected advanced non-small cell lung cancer: ALK expression provides insights into ALK targeted therapy. <i>PLoS ONE</i> 2014; 9(1).	A1

Suche nach Ceritinib

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[1]	Biya, J., Caramella, C., Lindsay, C. R., Planchard, D., Besse, B. A Long-Term Spinal Intramedullary Response to Ceritinib in ALK Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> 2015; 10(6): e44-5.	A5
[2]	Ceccon, M. Ceritinib as a promising therapy for ALK related diseases. <i>Translational lung cancer research</i> 2014; 3(6): 376-8.	A5
[3]	Cha, Y. J., Kim, H. R., Shim, H. S. Clinical outcomes in ALK-rearranged lung adenocarcinomas according to ALK fusion variants. <i>Journal of translational medicine</i> 2016; 14(1): 296.	A5
[4]	Chiari, R., Metro, G., Iacono, D., Bellezza, G., Rebonato, A. et al. Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter analysis. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> 2015; 90(2): 255-60.	A5
[5]	Cui, S., Zhao, Y., Dong, L., Gu, A., Xiong, L. et al. Is there a progression-free survival benefit of first-line crizotinib versus standard chemotherapy and second-line crizotinib in ALK-positive advanced lung adenocarcinoma? A retrospective study of Chinese patients. <i>Cancer Medicine</i> 2016; 5(6): 1013-1021.	A5
[6]	Gainor, J. F., Tan, D. S. W., De Pas, T., Solomon, B. J., Ahmad, A. et al. Progression-Free and Overall Survival in ALK-Positive NSCLC Patients Treated with Sequential Crizotinib and Ceritinib. <i>Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research</i> 2015; 21(12): 2745-52.	A5
[7]	Guérin, A., Sasane, M., Wakelee, H., Zhang, J., Culver, K. et al. Treatment, overall survival, and costs in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib monotherapy. <i>Current medical research and opinion</i> 2015; 31(8): 1587-97.	A2
[8]	Hong, Y., Passos, V. Q., Huang, P.-H., Lau, Y. Y. Population Pharmacokinetics of Ceritinib in Adult Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. <i>Journal of clinical pharmacology</i> 2016; 00(0): 1-11.	A4
[9]	Hurry, M., Zhou, Z.-Y., Zhang, J., Zhang, C., Liangyi, F. et al. Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. <i>Journal of medical economics</i> 2016; 19(10): 936-944	A5
[10]	Johung, K. L., Yeh, N., Desai, N. B., Williams, T. M., Lautenschlaeger, T. et al. Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2016; 34(2): 123-9.	A5
[11]	Kayaniyil, S., Hurry, M., Wilson, J., Wheatley-Price, P., Melosky, B. et al. Treatment patterns and survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: a Canadian retrospective study. <i>Current oncology (Toronto, Ont.)</i> 2016; 23(6): e589-e597.	A5
[12]	Kim, D.-W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E., Chow, L. Q. M. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell	A5

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
	lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. The Lancet. Oncology 2016; 17: 452-63	
[13]	McKay, C., Burke, T., Cao, X., Abernethy, A. P., Carbone, D. P. Treatment Patterns for Advanced Non-Small-cell Lung Cancer After Platinum-containing Therapy in U.S. Community Oncology Clinical Practice. Clinical Lung Cancer 2016; 17(5): 449-460.e7.	A4
[14]	Nishio, M., Murakami, H., Horiike, A., Takahashi, T., Hirai, F. et al. Phase I Study of Ceritinib (LDK378) in Japanese Patients with Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer or Other Tumors. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2015; 10(7): 1058-66.	A5
[15]	Raedler, L. A. Zykadia (Ceritinib) Approved for Patients with Crizotinib-Resistant ALK -Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. American health & drug benefits 2015; 8(Spec Feature): 163-6.	A5
[16]	Schaefer, E. S., Baik, C. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. Cancer management and research 2016; 8: 33-8.	A8
[17]	Scheffler, M., Schultheis, A., Teixido, C., Michels, S., Morales-Espinosa, D. et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: Prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. Oncotarget 2015; 6(12): 10577-10585.	A5
[18]	Shaw, A. T., Kim, D.-W., Mehra, R., Tan, D. S. W., Felip, E. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine 2014; 370(13): 1189-97.	A5
[19]	Won, J. K., Keam, B., Koh, J., Cho, H. J., Jeon, Y. K. et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2015; 26(2): 348-54.	A5
[20]	Woo, C. G., Seo, S., Kim, S. W., Jang, S. J., Park, K. S. et al. Differential protein stability and clinical responses of EML4-ALKfusion variants to various ALK inhibitors in advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2017.	A1
[21]	Worley, S. Lung cancer research is taking on new challenges: Knowledge of tumors' molecular diversity is opening new pathways to treatment. P and T 2014; 39(10): 698-704.	A5

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

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

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
<b>ICTRP</b>			
[1]	JPRN-UMIN000020628	ICTRP: JPRN-UMIN000020628. A phase I/II, open-label, single-arm study of CH5424802 for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring a RET fusion gene [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[2]	NCT02621047	ICTRP: NCT02621047. The Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib: A Multi-center, Open-label Study Following Single Oral Dosing of Alectinib to Subjects With Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects With Normal Hepatic Function. [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT02521051	ICTRP: NCT02521051. A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, ALK-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[4]	EUCTR2015-000634-29	ICTRP: EUCTR2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[5]	JPRN-UMIN000017828	ICTRP: JPRN-UMIN000017828. Phase II trial of the addition of bevacizumab to alectinib beyond progressive disease in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[6]	JPRN-UMIN000017806	ICTRP: JPRN-UMIN000017806. Additional analysis of Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[7]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A5
[8]	JPRN-UMIN000016991	JPRN-UMIN000016991. Phase II trial (Investigator-initiated clinical trial) of CH5424802 in patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[9]	JPRN-UMIN000015984	ICTRP: JPRN-UMIN000015984. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phase II trial (OLCSG1405) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[10]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity - DARWIN II [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[11]	NCT02271139	NCT02271139. An Open Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[12]	JPRN-UMIN000015094	ICTRP: JPRN-UMIN000015094. Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[13]	JPRN-UMIN000014989	ICTRP: JPRN-UMIN000014989. ALECENSA Drug Use Surveillance [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[14]	NCT02075840	ICTRP: NCT02075840. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[15]	NCT02074553	ICTRP: NCT02074553. A Randomized, Open-Label, Single Dose, Cross-Over Study to Investigate the Bioequivalence of Three RO5424802 Test Formulations Versus a Reference Formulation Following Oral Administration in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[16]	NCT02023125	ICTRP: NCT02023125. AN OPEN-LABEL, TWO GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECT OF FOOD (GROUP 1) AND ESOMEPRAZOLE (GROUP 2) ON THE SINGLE ORAL DOSE PHARMACOKINETICS OF RO5424802 IN HEALTHY SUBJECTS [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[17]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of MPDL3280A Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[18]	NCT01984229	ICTRP: NCT01984229. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Posaconazole, a Potent Cytochrome P450 3A Inhibitor, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[19]	NCT01981005	ICTRP: NCT01981005. A PHASE 1, SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL STUDY INVESTIGATING THE EXCRETION BALANCE, PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF A SINGLE ORAL DOSE AND PHARMACOKINETICS OF AN INTRAVENOUS TRACER OF [14-C]-RO5424802 IN HEALTHY MALE SUBJECTS [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[20]	JPRN-JapicCTI-132316	ICTRP: JapicCTI-132316. Open-label randomized Phase III Study of the Efficacy and Safety of CH5424802 (AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[21]	NCT01940510	ICTRP: NCT01940510. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Rifampin, a Potent Cytochrome P450 3A Inducer, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[22]	JPRN-JapicCTI-132186	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132186. A clinical pharmacology study of CH5424802 in patients with ALK-positive NSCLC [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[23]	NCT01801111	ICTRP: NCT01801111. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. Stand: 06.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A5
[24]	JPRN- JapicCTI-121820	ICTRP: JPRN- JapicCTI-121820. A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820</a> [Zugriff: 28.02.2017]. 2016.	A5
[25]	JPRN-JapicCTI-101264	ICTRP: JPRN-JapicCTI-101264. Phase I/II study of AF802 in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring ALK fusion gene [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[26]	NCT02838420	ICTRP: NCT02838420. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[27]	NCT02074553	ClinicalTrials.gov: NCT02074553. A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[28]	NCT01871805	ClinicalTrials.gov: NCT01871805. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[29]	NCT02023125	ClinicalTrials.gov: NCT02023125. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[30]	NCT01940510	ClinicalTrials.gov: NCT01940510. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[31]	NCT01981005	ClinicalTrials.gov: NCT01981005. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[32]	NCT01984229	ClinicalTrials.gov: NCT01984229. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[33]	NCT01801111	ClinicalTrials.gov: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[34]	NCT01588028	ClinicalTrials.gov: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2014.	A5
[35]	NCT02075840	ClinicalTrials.gov: NCT02075840. ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[36]	NCT02621047	ClinicalTrials.gov: NCT02621047. The Study of Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[37]	NCT02521051	ClinicalTrials.gov: NCT02521051. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[38]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[39]	NCT02271139	ClinicalTrials.gov: NCT02271139. Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[40]	NCT02604342	ClinicalTrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[41]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity (DARWIN II) [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[42]	NCT02450903	ClinicalTrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2017.	<b>A5</b>
[43]	NCT01634763	ClinicalTrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[44]	NCT02838420	Clinicaltrials.gov: NCT02838420. A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[45]	NCT02706626	Clinicaltrials.gov: NCT02706626. Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
<b>EU-CTR</b>			
[46]	2013-004133-33	EU-CTR: 2013-004133-33. Randomized, Multicenter, Phase III, Open Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33</a> [Zugriff: 15.02.2017].	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[47]	2012-004455-36	EU-CTR: 2012-004455-36. An Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Phase I/II Trial of Ro5424802 Given Orally to Non - Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Alk Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36</a> [Zugriff: 27.02.2017].	A5
[48]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 15.02.2017].	A8
<b>PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen</b>			
[49]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 14.02.2017].	A8
[50]	2013-004133-33	PharmNet.Bund: 2013-004133-33. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 05.02.2016. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . [Zugriff: 14.02.2017].	A1
[51]	2012-004455-36	PharmNet.Bund: 2012-004455-36. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 14.02.2017].	A5

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

Da es sich bei der Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib mithilfe zweier einarmiger Studien gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht um indirekte Vergleiche im formellen Sinn handelt, werden die im Rahmen der Suche nach den zweckmäßigen Vergleichstherapien identifizierten Studien welche ausgeschlossen wurden, im Abschnitt der Suche nach weiteren Untersuchungen dokumentiert.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
<b>ICTRP</b>			
[1]	JPRN-UMIN000020628	ICTRP: JPRN-UMIN000020628. A phase I/II, open-label, single-arm study of CH5424802 for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring a RET fusion gene [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[2]	NCT02621047	ICTRP: NCT02621047. The Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib: A Multi-center, Open-label Study Following Single Oral Dosing of Alectinib to Subjects With Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects With Normal Hepatic Function. [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT02521051	ICTRP: NCT02521051. A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, ALK-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[4]	EUCTR2015-000634-29	ICTRP: EUCTR2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[5]	JPRN-UMIN000017828	ICTRP: JPRN-UMIN000017828. Phase II trial of the addition of bevacizumab to alectinib beyond progressive disease in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[6]	JPRN-UMIN000017806	ICTRP: JPRN-UMIN000017806. Additional analysis of Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[7]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[8]	JPRN-UMIN000016991	JPRN-UMIN000016991. Phase II trial (Investigator-initiated clinical trial) of CH5424802 in patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	JPRN-UMIN000015984	ICTRP: JPRN-UMIN000015984. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phase II trial (OLCSG1405) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[10]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity - DARWIN II [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[11]	NCT02271139	NCT02271139. An Open Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[12]	JPRN-UMIN000015094	ICTRP: JPRN-UMIN000015094. Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[13]	JPRN-UMIN000014989	ICTRP: JPRN-UMIN000014989. ALECENSA Drug Use Surveillance [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[14]	NCT02075840	ICTRP: NCT02075840. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[15]	NCT02074553	ICTRP: NCT02074553. A Randomized, Open-Label, Single Dose, Cross-Over Study to Investigate the Bioequivalence of Three RO5424802 Test Formulations Versus a Reference Formulation Following Oral Administration in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[16]	NCT02023125	ICTRP: NCT02023125. AN OPEN-LABEL, TWO GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECT OF FOOD (GROUP 1) AND ESOMEPRAZOLE (GROUP 2) ON THE SINGLE ORAL DOSE PHARMACOKINETICS OF RO5424802 IN HEALTHY SUBJECTS [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[17]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of MPDL3280A Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[18]	NCT01984229	ICTRP: NCT01984229. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Posaconazole, a Potent Cytochrome P450 3A Inhibitor, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[19]	NCT01981005	ICTRP: NCT01981005. A PHASE 1, SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL STUDY INVESTIGATING THE EXCRETION BALANCE, PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF A SINGLE ORAL DOSE AND PHARMACOKINETICS OF AN INTRAVENOUS TRACER OF [14-C]-RO5424802 IN HEALTHY MALE SUBJECTS [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[20]	JPRN-JapicCTI-132316	ICTRP: JapicCTI-132316. Open-label randomized PhaseIII Study of the Efficacy and Safety of CH5424802(AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[21]	NCT01940510	ICTRP: NCT01940510. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Rifampin, a Potent Cytochrome P450 3A Inducer, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[22]	JPRN-JapicCTI-132186	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132186. A clinical pharmacology study of CH5424802 in patients with ALK-positive NSCLC [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[23]	NCT01801111	ICTRP: NCT01801111. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. Stand: 06.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801111</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A5
[24]	JPRN- JapicCTI-121820	ICTRP: JPRN- JapicCTI-121820. A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121820</a> [Zugriff: 28.02.2017]. 2016.	A5
[25]	JPRN-JapicCTI-101264	ICTRP: JPRN-JapicCTI-101264. Phase I/II study of AF802 in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring ALK fusion gene [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[26]	NCT02838420	ICTRP: NCT02838420. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[27]	NCT02074553	ClinicalTrials.gov: NCT02074553. A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[28]	NCT01871805	ClinicalTrials.gov: NCT01871805. A Study of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871805</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[29]	NCT02023125	ClinicalTrials.gov: NCT02023125. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[30]	NCT01940510	ClinicalTrials.gov: NCT01940510. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[31]	NCT01981005	ClinicalTrials.gov: NCT01981005. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[32]	NCT01984229	ClinicalTrials.gov: NCT01984229. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[33]	NCT01801111	ClinicalTrials.gov: NCT01801111. A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[34]	NCT01588028	ClinicalTrials.gov: NCT01588028. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588028</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2014.	<b>A5</b>
[35]	NCT02075840	ClinicalTrials.gov: NCT02075840. ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[36]	NCT02621047	ClinicalTrials.gov: NCT02621047. The Study of Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[37]	NCT02521051	ClinicalTrials.gov: NCT02521051. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[38]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[39]	NCT02271139	ClinicalTrials.gov: NCT02271139. Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[40]	NCT02604342	ClinicalTrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A8
[41]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity (DARWIN II) [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[42]	NCT02450903	ClinicalTrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2017.	A5
[43]	NCT01634763	ClinicalTrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A5
[44]	NCT02838420	Clinicaltrials.gov: NCT02838420. A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[45]	NCT02706626	Clinicaltrials.gov: NCT02706626. Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
<b>EU-CTR</b>			
[46]	2013-004133-33	EU-CTR: 2013-004133-33. Randomized, Multicenter, Phase III, Open Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33</a> [Zugriff: 15.02.2017].	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[47]	2012-004455-36	EU-CTR: 2012-004455-36. An Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Phase I/II Trial of Ro5424802 Given Orally to Non - Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Alk Mutation and Failed Crizotinib Treatment [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36</a> [Zugriff: 27.02.2017].	<b>A5</b>
[48]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 15.02.2017].	<b>A8</b>
<b>PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen</b>			
[49]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 14.02.2017].	<b>A8</b>
[50]	2013-004133-33	PharmNet.Bund: 2013-004133-33. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 05.02.2016. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . [Zugriff: 14.02.2017].	<b>A1</b>
[51]	2012-004455-36	PharmNet.Bund: 2012-004455-36. AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF RO5424802 GIVEN ORALLY TO NON - SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 14.02.2017].	<b>A5</b>

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
<b>ICTRP</b>			
[1]	JPRN-UMIN000020628	ICTRP: JPRN-UMIN000020628. A phase I/II, open-label, single-arm study of CH5424802 for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring a RET fusion gene [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020628</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[2]	NCT02621047	ICTRP: NCT02621047. The Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib: A Multi-center, Open-label Study Following Single Oral Dosing of Alectinib to Subjects With Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects With Normal Hepatic Function. [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621047</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT02521051	ICTRP: NCT02521051. A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, ALK-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521051</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[4]	EUCTR2015-000634-29	ICTRP: EUCTR2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[5]	JPRN-UMIN000017828	ICTRP: JPRN-UMIN000017828. Phase II trial of the addition of bevacizumab to alectinib beyond progressive disease in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017828</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[6]	JPRN-UMIN000017806	ICTRP: JPRN-UMIN000017806. Additional analysis of Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017806</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
[7]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[8]	JPRN-UMIN000016991	JPRN-UMIN000016991. Phase II trial (Investigator-initiated clinical trial) of CH5424802 in patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016991</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	JPRN-UMIN000015984	ICTRP: JPRN-UMIN000015984. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phase II trial (OLCSG1405) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015984</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[10]	NCT02314481	ICTRP: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity - DARWIN II [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[11]	NCT02271139	NCT02271139. An Open Label, Multicenter, Single-Arm, Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271139</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[12]	JPRN-UMIN000015094	ICTRP: JPRN-UMIN000015094. Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015094</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[13]	JPRN-UMIN000014989	ICTRP: JPRN-UMIN000014989. ALECENSA Drug Use Surveillance [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014989</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[14]	NCT02075840	ICTRP: NCT02075840. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075840</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
[15]	NCT02074553	ICTRP: NCT02074553. A Randomized, Open-Label, Single Dose, Cross-Over Study to Investigate the Bioequivalence of Three RO5424802 Test Formulations Versus a Reference Formulation Following Oral Administration in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074553</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[16]	NCT02023125	ICTRP: NCT02023125. AN OPEN-LABEL, TWO GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFECT OF FOOD (GROUP 1) AND ESOMEPRAZOLE (GROUP 2) ON THE SINGLE ORAL DOSE PHARMACOKINETICS OF RO5424802 IN HEALTHY SUBJECTS [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023125</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[17]	NCT02013219	ICTRP: NCT02013219. A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of MPDL3280A Administered With Erlotinib or Alectinib in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013219</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[18]	NCT01984229	ICTRP: NCT01984229. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Posaconazole, a Potent Cytochrome P450 3A Inhibitor, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984229</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[19]	NCT01981005	ICTRP: NCT01981005. A PHASE 1, SINGLE-CENTER, OPEN-LABEL STUDY INVESTIGATING THE EXCRETION BALANCE, PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF A SINGLE ORAL DOSE AND PHARMACOKINETICS OF AN INTRAVENOUS TRACER OF [14-C]-RO5424802 IN HEALTHY MALE SUBJECTS [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981005</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[20]	JPRN-JapicCTI-132316	ICTRP: JapicCTI-132316. Open-label randomized PhaseIII Study of the Efficacy and Safety of CH5424802(AF802) in ALK-Positive Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer with Crizotinib control [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132316</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[21]	NCT01940510	ICTRP: NCT01940510. An Open-Label, Three-Period, Fixed Sequence Study to Investigate the Effect of Multiple Oral Doses of Rifampin, a Potent Cytochrome P450 3A Inducer, on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940510</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
[22]	JPRN-JapicCTI-132186	ICTRP: JPRN-JapicCTI-132186. A clinical pharmacology study of CH5424802 in patients with ALK-positive NSCLC [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132186</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[23]	JPRN-JapicCTI-101264	ICTRP: JPRN-JapicCTI-101264. Phase I/II study of AF802 in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring ALK fusion gene [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101264</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[24]	NCT02838420	ICTRP: NCT02838420. Randomized, Multicenter, Phase III, Open-Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02838420</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[25]	NCT02074553	ClinicalTrials.gov: NCT02074553. A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074553</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[26]	NCT02023125	ClinicalTrials.gov: NCT02023125. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023125</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[27]	NCT01940510	ClinicalTrials.gov: NCT01940510. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940510</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[28]	NCT01981005	ClinicalTrials.gov: NCT01981005. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981005</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[29]	NCT01984229	ClinicalTrials.gov: NCT01984229. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984229</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1
[30]	NCT02075840	ClinicalTrials.gov: NCT02075840. ALEX Study: A Randomized, Phase III Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075840</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
[31]	NCT02621047	ClinicalTrials.gov: NCT02621047. The Study of Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621047</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[32]	NCT02521051	ClinicalTrials.gov: NCT02521051. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521051</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[33]	NCT02013219	ClinicalTrials.gov: NCT02013219. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[34]	NCT02604342	ClinicalTrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[35]	NCT02271139	ClinicalTrials.gov: NCT02271139. Expanded Access Study of Alectinib for Patients With ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271139</a> [Zugriff: 14.02.2017]. 2016.	<b>A5</b>
[36]	NCT02314481	ClinicalTrials.gov: NCT02314481. Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity (DARWIN II) [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[37]	NCT02450903	ClinicalTrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[38]	NCT01634763	ClinicalTrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
[39]	NCT02838420	Clinicaltrials.gov: NCT02838420. A Study to Evaluate and Compare the Efficacy and Safety of Alectinib Versus Crizotinib and to Evaluate the Pharmacokinetics of Alectinib in Asian Participants With Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838420</a> [Zugriff: 15.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[40]	NCT02706626	Clinicaltrials.gov: NCT02706626. Trial of Brigatinib After Treatment With Second-Generation ALK Inhibitors [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706626</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
<b>EU-CTR</b>			
[41]	2013-004133-33	EU-CTR: 2013-004133-33. Randomized, Multicenter, Phase III, Open Label Study of Alectinib Versus Crizotinib in Treatment Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33</a> [Zugriff: 15.02.2017].	<b>A1</b>
[42]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 15.02.2017].	<b>A8</b>
<b>PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen</b>			
[43]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 14.02.2017].	<b>A8</b>
[44]	2013-004133-33	PharmNet.Bund: 2013-004133-33. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 05.02.2016. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . [Zugriff: 14.02.2017].	<b>A1</b>

Suche nach weiteren Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien**Patienten, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen***Suche nach Carboplatin*

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT01077999	Clinicaltrials.gov: NCT01077999. Chemoradiation and Panitumumab for Esophageal Cancer [online]. Stand: 08.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077999</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[2]	NCT00936702	Clinicaltrials.gov: NCT00936702. Carboplatin, Paclitaxel, and Everolimus in Treating Patients With Previously Untreated Cancer of Unknown Primary [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936702</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT00003944	Clinicaltrials.gov: NCT00003944. Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003944</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[4]	NCT00005602	Clinicaltrials.gov: NCT00005602. Radiation Therapy Plus Carboplatin and Loblradimil in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Gliomas [online]. Stand: 02.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005602</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[5]	NCT00002611	Clinicaltrials.gov: NCT00002611. Combination Chemotherapy Alone or With Radiation Therapy in Treating Children With Kidney Cancer [online]. Stand: 07.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002611</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[6]	NCT00027846	Clinicaltrials.gov: NCT00027846. Observation or Radiation Therapy and/or Chemotherapy and Second Surgery in Treating Children Who Have Undergone Surgery for Ependymoma [online]. Stand: 03.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027846</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[7]	NCT00335556	Clinicaltrials.gov: NCT00335556. Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and/or Surgery in Treating Patients With High-Risk Kidney Tumors [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335556</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[8]	NCT00541138	Clinicaltrials.gov: NCT00541138. Tamoxifen, Carboplatin, and Topotecan in Treating Patients With CNS Metastases or Recurrent Brain or Spinal Cord Tumors [online]. Stand: 09.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541138</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[9]	NCT00801918	Clinicaltrials.gov: NCT00801918. Denileukine Diftitox for Relapsed ALCL [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801918</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[10]	NCT00354601	Clinicaltrials.gov: NCT00354601. Docetaxel and Capecitabine in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[11]	NCT00017303	Clinicaltrials.gov: NCT00017303. Combination Chemotherapy Plus IM-862 in Treating Patients With Resected Stage III Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017303</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[12]	NCT00570674	Clinicaltrials.gov: NCT00570674. Abraxane in Combination With Carboplatin, Erbitux and IMRT for Locally Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570674</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[13]	NCT00002749	Clinicaltrials.gov: NCT00002749. Carboplatin in Patients With Progressive Gliomas [online]. Stand: 10.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002749</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	A1
[14]	NCT01644955	Clinicaltrials.gov: NCT01644955. Carboplatin in Treating Patients With Recurrent High-Grade Gliomas [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644955</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[15]	NCT00317408	Clinicaltrials.gov: NCT00317408. Combination Chemotherapy Followed By Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Progressive or Relapsed Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317408</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[16]	NCT00025298	Clinicaltrials.gov: NCT00025298. Chemotherapy Plus Radiation Therapy With or Without Amifostine in Treating Patients With Locally Advanced Cancer of the Nasopharynx	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[online]. Stand: 09.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	
[17]	NCT00217529	Clinicaltrials.gov: NCT00217529. Erlotinib, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cavity, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 09.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2010.	<b>A1</b>
[18]	NCT00072514	Clinicaltrials.gov: NCT00072514. Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[19]	NCT00006235	Clinicaltrials.gov: NCT00006235. Liposomal Doxorubicin and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006235</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[20]	NCT00003385	Clinicaltrials.gov: NCT00003385. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Untreated Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003385</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[21]	NCT00002819	Clinicaltrials.gov: NCT00002819. Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Persistent Ovarian Epithelial Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002819</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[22]	NCT00005026	Clinicaltrials.gov: NCT00005026. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005026</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[23]	NCT00060359	Clinicaltrials.gov: NCT00060359. Polyglutamate Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Ovarian Epithelial, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060359</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[24]	NCT00004221	Clinicaltrials.gov: NCT00004221. Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III Ovarian Cancer [online]. Stand:	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004221</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[25]	NCT01275664	Clinicaltrials.gov: NCT01275664. Granisetron, Aprepitant, and Dexamethasone in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy for Stage II, III, or IV Ovarian Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275664</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[26]	NCT02065687	Clinicaltrials.gov: NCT02065687. Paclitaxel and Carboplatin With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III, IV, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065687</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[27]	NCT00003644	Clinicaltrials.gov: NCT00003644. Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Continued Low-Dose Paclitaxel in Treating Patients With Early-Stage Ovarian Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003644</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[28]	NCT00894569	Clinicaltrials.gov: NCT00894569. Paclitaxel/Carboplatin With or Without Cetuximab in CUP (PACET-CUP) [online]. Stand: 05.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894569</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	<b>A1</b>
[29]	NCT01837862	Clinicaltrials.gov: NCT01837862. A Phase I Study of Mebendazole for the Treatment of Pediatric Gliomas [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837862</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[30]	NCT00514540	Clinicaltrials.gov: NCT00514540. Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[31]	NCT00707473	Clinicaltrials.gov: NCT00707473. Trial of Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Previously Untreated Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma and/or Poorly Differentiated Carcinoma of the Nasal Cavity and/or Paranasal Sinuses [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[32]	NCT01590732	Clinicaltrials.gov: NCT01590732. Phase I Study of Romidepsin Plus ICE for Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.2016.	<b>A1</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590732</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[33]	NCT01504126	Clinicaltrials.gov: NCT01504126. Feasibility Study: Therapeutic Targeting of Stress Factors in Ovarian Cancer Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[34]	NCT00331422	Clinicaltrials.gov: NCT00331422. Carboplatin, Paclitaxel, and Surgery in Treating Patients With Advanced Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 11.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331422</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[35]	NCT00513383	Clinicaltrials.gov: NCT00513383. Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[36]	NCT00022217	Clinicaltrials.gov: NCT00022217. Cisplatin-Epinephrine Injectable Gel Plus Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[37]	NCT00483782	Clinicaltrials.gov: NCT00483782. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483782</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[38]	NCT00005631	Clinicaltrials.gov: NCT00005631. Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 06.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005631</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[39]	NCT00002982	Clinicaltrials.gov: NCT00002982. Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Older Patients With Refractory or Relapsed Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002982</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[40]	NCT00555399	Clinicaltrials.gov: NCT00555399. Vorinostat, Isotretinoin and Temozolomide in Adults With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555399</a> [Zugriff:	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		27.02.2017]. 2016.	
[41]	NCT00005976	Clinicaltrials.gov: NCT00005976. Pyrazoloacridine Plus Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Glioma [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005976</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[42]	NCT00085358	Clinicaltrials.gov: NCT00085358. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared to Docetaxel, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Carcinoma (Cancer) [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[43]	NCT00019422	Clinicaltrials.gov: NCT00019422. Lobaradimil and Carboplatin in Treating Children With Brain Tumors [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019422</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[44]	NCT00354107	Clinicaltrials.gov: NCT00354107. Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[45]	NCT00993616	Clinicaltrials.gov: NCT00993616. Belinostat and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer That Did Not Respond to Carboplatin or Cisplatin [online]. Stand: 06.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993616</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[46]	NCT00079430	Clinicaltrials.gov: NCT00079430. Paclitaxel, Bevacizumab And Adjuvant Intraperitoneal Carboplatin in Treating Patients Who Had Initial Debulking Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 06.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079430</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[47]	NCT00262847	Clinicaltrials.gov: NCT00262847. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262847</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[48]	NCT01167712	Clinicaltrials.gov: NCT01167712. Paclitaxel and Carboplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167712</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	
[49]	NCT01440998	Clinicaltrials.gov: NCT01440998. Dasatinib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440998</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[50]	NCT00059787	Clinicaltrials.gov: NCT00059787. Erlotinib Plus Carboplatin and Paclitaxel in Ovarian Carcinoma [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059787</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[51]	NCT01295944	Clinicaltrials.gov: NCT01295944. Carboplatin and Bevacizumab for Recurrent Ependymoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295944</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[52]	NCT00995007	Clinicaltrials.gov: NCT00995007. A Randomized Phase II Trial of Vandetanib (ZD6474) in Combination With Carboplatin Versus Carboplatin Alone Followed by Vandetanib Alone in Adults With Recurrent High-Grade Gliomas [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995007</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[53]	NCT00565851	Clinicaltrials.gov: NCT00565851. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[54]	NCT01074411	Clinicaltrials.gov: NCT01074411. Intraperitoneal Bortezomib and Carboplatin in Treating Patients With Persistent or Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074411</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[55]	NCT00989651	Clinicaltrials.gov: NCT00989651. Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, and Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[56]	NCT02446600	Clinicaltrials.gov: NCT02446600. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[57]	NCT01459380	Clinicaltrials.gov: NCT01459380. Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Carboplatin, Veliparib, and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459380</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[58]	NCT00951496	Clinicaltrials.gov: NCT00951496. Bevacizumab and Intravenous or Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[59]	NCT00652691	Clinicaltrials.gov: NCT00652691. Topotecan, High-Dose Cyclophosphamide, Carboplatin, and an Autologous Peripheral Blood Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652691</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[60]	NCT00352313	Clinicaltrials.gov: NCT00352313. ATN-161 and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Malignant Glioma [online]. Stand: 05.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352313</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[61]	NCT00079079	Clinicaltrials.gov: NCT00079079. Cisplatin or Carboplatin Combined With Gemcitabine in Treating Patients With Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Malignant Salivary Gland Tumor [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[62]	NCT00025558	Clinicaltrials.gov: NCT00025558. Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Brain Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025558</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[63]	NCT00006263	Clinicaltrials.gov: NCT00006263. Carboplatin, Temozolomide, and Filgrastim in Treating Patients With New-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		ly Diagnosed or Recurrent High-Grade Glioma [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006263</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	
[64]	NCT01386710	Clinicaltrials.gov: NCT01386710. Repeated Super-selective Intraarterial Cerebral Infusion Of Bevacizumab Plus Carboplatin For Treatment Of Relapsed/Refractory GBM And Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386710</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[65]	NCT00303849	Clinicaltrials.gov: NCT00303849. Carboplatin, Melphalan, Etoposide Phosphate, Mannitol, and Sodium Thiosulfate in Treating Patients With Previously Treated Brain Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303849</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[66]	NCT01701349	Clinicaltrials.gov: NCT01701349. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer (FACT2) [online]. Stand: 04.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[67]	NCT00507429	Clinicaltrials.gov: NCT00507429. Study of Combretastatin and Paclitaxel/Carboplatin in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer (FACT) [online]. Stand: 05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507429</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[68]	NCT00003816	Clinicaltrials.gov: NCT00003816. Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Aplastic Anemia or Hematologic Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[69]	NCT00492687	Clinicaltrials.gov: NCT00492687. Radiation Therapy, Temozolomide, Tamoxifen, and Carboplatin in Treating Patients With Malignant Gliomas [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492687</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[70]	NCT00002600	Clinicaltrials.gov: NCT00002600. Combination Chemotherapy, Bone Marrow Transplantation, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer [online]. Stand: 04.2011 URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002600</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[71]	NCT00008138	Clinicaltrials.gov: NCT00008138. S0009 Combination Chemo and Surgery in Stage III or Stage IV Ovarian Cancer (S0009) [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008138</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		27.02.2017]. 2015.	
[72]	NCT02578641	Clinicaltrials.gov: NCT02578641. Multicentre, Randomized, Open-Label, Phase III Clinical Trial for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578641</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[73]	NCT02122185	Clinicaltrials.gov: NCT02122185. Metformin Hydrochloride and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[74]	NCT00601718	Clinicaltrials.gov: NCT00601718. Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[75]	NCT00906282	Clinicaltrials.gov: NCT00906282. Preoperative Pemetrexed and Carboplatin for Select Stage IB, II, and III Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[76]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[77]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (MYSTIC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[78]	NCT01313663	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[79]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[80]	NCT01639001	Clinicaltrials.gov: NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.	A1
[81]	NCT01154140	Clinicaltrials.gov: NCT01154140. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[82]	NCT00003294	Clinicaltrials.gov: NCT00003294. Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[83]	NCT00003406	Clinicaltrials.gov: NCT00003406. Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[84]	NCT00788125	Clinicaltrials.gov: NCT00788125. Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788125</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A2
[85]	NCT00005021	Clinicaltrials.gov: NCT00005021. Combination Chemotherapy With or Without Biological Therapy in Treating Patients With Refractory Solid Tumor or Lymphoma [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[86]	NCT00563784	Clinicaltrials.gov: NCT00563784. TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[87]	NCT00004074	Clinicaltrials.gov: NCT00004074. Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004074</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[88]	NCT00536601	Clinicaltrials.gov: NCT00536601. High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[89]	NCT00004036	Clinicaltrials.gov: NCT00004036. Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[90]	NCT00008086	Clinicaltrials.gov: NCT00008086. Calcitriol Plus Carboplatin in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008086</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[91]	NCT01822496	Clinicaltrials.gov: NCT01822496. Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A8
[92]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[93]	NCT02804646	Clinicaltrials.gov: NCT02804646. Endostar Durative Transfusion Combined With Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>ICTRP</b>			
[94]	2008-008209-22	ICTRP: 2008-008209-22. Chemoradiation combined with panitumumab followed by surgery for patients with operable esophageal cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[95]	NCT01837862	ICTRP: NCT01837862. A Phase I Study of Mebendazole	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		for the Treatment of Pediatric Gliomas [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01837862</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	
[96]	2013-002766-39	ICTRP: 2013-002766-39. SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma - SIOP Ependymoma II [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002766-39-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002766-39-IE</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[97]	NCT00005602	ICTRP: NCT00005602. Phase I Study of Concurrent Cereport and Carboplatin With Radiation Therapy for Children With Newly-Diagnosed Brain Stem Gliomas [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005602">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005602</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[98]	NCT00570674	ICTRP: NCT00570674. A Phase I/II Trial of Abraxane in Combination With Carboplatin, Erbitux and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Treatment of Locally Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00570674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00570674</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[99]	NCT01644955	ICTRP: NCT01644955. Intracerebral Convection Enhanced Delivery of Carboplatin for Treatment of Recurrent High-grade Gliomas [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644955">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644955</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[100]	NCT00025298	ICTRP: NCT00025298. A Feasibility Study Of Primary Chemotherapy Followed By Concomitant Chemoradiation With And Without Amifostine In Patients With Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UNPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[101]	NCT00072514	ICTRP: NCT00072514. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Gemcitabine, Carboplatin, and Dexamethasone and Rituximab for Previously Treated Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072514</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[102]	NCT00004221	ICTRP: NCT00004221. A Phase II Trial Using Multiple Cycles of High Dose Sequential Carboplatin, Paclitaxel and Topotecan With Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Support as Initial Chemotherapy in Patients With Optimally Debulked Stage III Ovarian and Primary Peritoneal	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Carcinoma [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	
[103]	NCT00060359	ICTRP: NCT00060359. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of CT-2103 and Carboplatin (NSC #214240) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[104]	NCT01275664	ICTRP: NCT01275664. Pilot Study of Standard Therapy for Prevention of Nausea and Emesis Associated With First Line Post-Operative Intraperitoneal Chemotherapy [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275664</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[105]	NCT02065687	ICTRP: NCT02065687. A Randomized Phase II/III Study of Paclitaxel/Carboplatin/Metformin (NSC#91485) Versus Paclitaxel/Carboplatin/Placebo as Initial Therapy for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[106]	NCT00514540	ICTRP: NCT00514540. Phase II Study of Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Patients With Anaplastic Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[107]	NCT00019422	ICTRP: NCT00019422. A Phase II Trial of Intravenous Cereport (RMP-7) and Carboplatin in Childhood Brain Tumors [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00019422">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00019422</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[108]	NCT00059787	ICTRP: NCT00059787. A PHASE II STUDY OF OSI 774 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH OVARIAN, CANCER OF THE FALLOPIAN TUBE OR PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[109]	NCT00085358	ICTRP: NCT00085358. A Phase I Trial of Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Docetaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin, Intraperitoneal	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Paclitaxel and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC 704865, IND 7921) in Patients With Previously Untreated Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[110]	NCT00079430	ICTRP: NCT00079430. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of Intraperitoneal Carboplatin (NSC #214240) and Intravenous Paclitaxel (NSC # 673089) and Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and NCI Supplied Intravenous Bevacizumab (NSC #704865) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[111]	NCT00262847	ICTRP: NCT00262847. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[112]	NCT00354107	ICTRP: NCT00354107. A Phase I/II Pilot Study of Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide Therapy (ICE) and SGN-30 (NSC# 731636, IND#) in Children With CD30+ Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00354107">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00354107</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[113]	NCT00565851	ICTRP: NCT00565851. A Phase III Randomized Controlled Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel (or Gemcitabine) Alone or in Combination With Bevacizumab (NSC #704865) Followed by Bevacizumab and Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian, Peritoneal Primary and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[114]	NCT00951496	ICTRP: NCT00951496. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab With IV Versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[115]	NCT00993616	ICTRP: NCT00993616. A Phase II Evaluation of Belinostat (NSC #726630) and Carboplatin (NSC #241240) in the Treatment of Recurrent or Persistent Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993616</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[116]	NCT00995007	ICTRP: NCT00995007. A Randomized Phase II Trial of Vandetanib (ZD6474) in Combination With Carboplatin Versus Carboplatin Alone Followed by Vandetanib Alone in Adults With Recurrent High-Grade Gliomas [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00995007">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00995007</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[117]	NCT00989651	ICTRP: NCT00989651. A Phase I Study of Intravenous Carboplatin/Paclitaxel or Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel/Cisplatin in Combination With Continuous or Intermittent/ CTEP-Supplied Agent ABT-888 (NSC #737664) and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC #704865) in Newly Diagnosed Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[118]	NCT01167712	ICTRP: NCT01167712. A Phase III Trial of Every-3-Weeks Paclitaxel Versus Dose Dense Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin With or Without Concurrent and Consolidation Bevacizumab (NSC #704865) in the Treatment of Primary Stage II, III or IV Epithelial Ovarian, Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and ACRIN 6695: Perfusion CT Imaging to Evaluate Treatment Response in Patients Participating in GOG-0262 [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[119]	NCT01074411	ICTRP: NCT01074411. A Phase I Pharmacokinetic Study of Intraperitoneal CTEP-Supplied Agent Bortezomib (PS-341, NSC 681239) and Carboplatin (NSC# 241240) in Patients With Persistent or Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074411">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074411</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[120]	NCT01440998	ICTRP: NCT01440998. Pilot and Translational Study of Dasatinib (NSC#732517) Paclitaxel and Carboplatin in Women With Advanced Stage and Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[121]	NCT01295944	ICTRP: NCT01295944. Phase II Trial of Carboplatin and Bevacizumab for the Treatment of Recurrent Low-Grade and Anaplastic Supratentorial, Infratentorial and Spinal Cord Ependymoma in Adults: A Multi-Center Trial [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295944">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295944</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[122]	NCT01459380	ICTRP: NCT01459380. A Phase I Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD), Carboplatin, and NCI Supplied Veliparib (ABT-888), and NCI Supplied Bevacizumab in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459380">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01459380</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[123]	NCT02446600	ICTRP: NCT02446600. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[124]	NCT01386710	ICTRP: NCT01386710. Phase I/II Trial Of Repeated Superselective Intraarterial Cerebral Infusion Of Bevacizumab Plus Carboplatin For Treatment Of Relapsed/Refractory Glioblastoma Multiforme And Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386710">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01386710</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[125]	NCT00303849	ICTRP: NCT00303849. Phase I/II Study of Carboplatin, Melphalan and Etoposide Phosphate in Conjunction With Osmotic Opening of the Blood-Brain Barrier and Delayed Intravenous Sodium Thiosulfate Chemoprotection, in Previously Treated Subjects With Anaplastic Oligodendroglioma or Oligoastrocytoma [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00303849">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00303849</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[126]	2007-002846-38	ICTRP: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma - N/A [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[127]	NCT00507429	ICTRP: NCT00507429. A Phase II/III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combretastatin A-4 Phosphate in	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Comparison With Paclitaxel and Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma [FACT] [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[128]	NCT01701349	ICTRP: NCT01701349. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fosbretabulin Tromethamine (CA4P) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Anaplastic Thyroid Carcinoma (FACT2) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[129]	2005-003321-57	ICTRP: 2005-003321-57. Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence - Relapsed ALCL [online]. Stand: 04.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003321-57-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003321-57-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[130]	2008-003174-18	ICTRP: 2008-003174-18. Open-labeled, randomized multicenter phase II study evaluating the efficacy and safety of Paclitaxel/ Carboplatin with and without Cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[131]	NCT02122185	ICTRP: NCT02122185. A Randomized Placebo Controlled Phase II Trial of Metformin in Conjunction With Chemotherapy Followed by Metformin Maintenance Therapy in Advanced Stage Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[132]	NCT00601718	ICTRP: NCT00601718. A Phase I/II Study of Vorinostat Plus Rituximab, Ifosphamide, Carboplatin, and Etoposide for Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies or Untreated T- or Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601718">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601718</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[133]	2013-000319-26	ICTRP: 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 [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[134]	2010-021336-33	ICTRP: 2010-021336-33. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus. [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[135]	NCT01154140	ICTRP: NCT01154140. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. Stand: 2.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[136]	NCT01639001	ICTRP: NCT01639001. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[137]	NCT00004074	ICTRP: NCT00004074. A Phase I Trial of Herceptin and Interleukin-12 [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004074">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004074</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A2
[138]	NCT00536601	ICTRP: NCT00536601. Autologous Blood and Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies and Selected Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536601">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536601</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[139]	NCT02804646	ICTRP: NCT02804646. Recombinant Human Endostatin Durative Transfusion Combined With Pemetrexed Plus Cisplatin or Carboplatin in the First-line Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma With Wild-type EGFR or ALK-negative [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
<b>EU-CTR</b>			
[140]	2007-001069-14	EU-CTR: 2007-001069-14. A phase II open-label, multi-centre, randomised, prospective, parallel-group study	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		comparing Topotecan/Carboplatin administered 5 days versus 3 days versus Topotecan monotherapy daily x 5 as second line treatment for patients with relapsed extensive disease small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001069-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001069-14</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[141]	2010-020966-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[142]	2013-002766-39	EU-CTR: 2013-002766-39. SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[143]	2004-002429-37	EU-CTR: 2004-002429-37. A randomized trial of adjuvant treatment with radiation plus chemotherapy versus radiation alone in high-risk endometrial carcinoma NSGO-EC-9501 Amendment 2 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002429-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002429-37</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[144]	2007-002846-38	EU-CTR: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002846-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002846-38</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[145]	2006-004470-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[146]	2005-003321-57	EU-CTR: 2005-003321-57. Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	<b>A1</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2005-003321-57</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[147]	2004-001496-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[148]	2005-001875-37	EU-CTR: 2005-001875-37. Neo-ESCAPE (Neoadjuvant Extended Sequential Chemotherapy with Adjuvant Postoperative treatment for Epithelial non-mucinous advanced inoperable peritoneal malignancy): a randomised feasibility study of extended chemotherapy with neoadjuvant carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel & gemcitabine versus neoadjuvant gemcitabine and carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[149]	2014-002565-30	EU-CTR: 2014-002565-30. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Who Are Current or Former Smokers [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[150]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[151]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[152]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[153]	2014-001473-14	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[154]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[155]	2015-003694-15	EU-CTR: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[156]	2013-001237-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[157]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[158]	2010-019255-22	EU-CTR: 2010-019255-22. Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without Iniparib (SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Subjects with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019255-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019255-22</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[159]	2010-021336-33	EU-CTR: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[160]	2014-002161-30	EU-CTR: 2014-002161-30. A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin® plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[161]	2007-001256-39	EU-CTR: 2007-001256-39. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol®/Paraplatin® Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[162]	2014-003207-30	EU-CTR: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN -PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL:	<b>A2</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[163]	2014-001237-83	EU-CTR: 2014-001237-83. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[164]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[165]	2005-001224-36	EU-CTR: 2005-001224-36. Phase 1, Open Label, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CP-751,871 in Patients with Advanced Solid Tumours [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001224-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001224-36</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[166]	2012-003126-25	EU-CTR: 2012-003126-25. An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[167]	2014-003208-59	EU-CTR: 2014-003208-59. A PHASE III, OPENLABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PDL1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NABPACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NABPACLITAXEL IN CHEMOTHERAPYNAIVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[168]	2014-003206-32	EU-CTR: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPENLABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PDL1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NABPACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPYNAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[169]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPENLABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PDL1- SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[170]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase II Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[171]	2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A PHASE III, OPENLABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PDL1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED IN PATIENTS WHO ARE CHEMOTHERAPYNAIVE AND HAVE STAGE IV NONSQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[172]	2006-002818-35	PharmNet.Bund: 2006-002818-35. A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin in the First Line Therapy of Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[173]	2007-004574-11	PharmNet.Bund: 2007-004574-11. RANDOMISED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-1008 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN/PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE SUBJECTS WITH METASTATIC OR UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-">https://www.pharmnet-</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[174]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[175]	2012-002616-22	PharmNet.Bund: 2012-002616-22. CHORINE: Stage III C unresectable epithelial ovarian/tubal cancer with partial or complete response after 1st line neoadjuvant chemotherapy (3 cycles CBDCA+Paclitaxel): a phase 3 prospective randomized study comparing cytoreductive surgery + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CDDP+Paclitaxel) + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel vs cytoreductive surgery alone + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[176]	2006-004628-34	PharmNet.Bund: 2006-004628-34. Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierten epitheliales Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom HECTOR (Hycamtin plus Carboplatin versus Established Regimens for the Treatment of Ovarian Cancer Relapse) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[177]	2015-002222-40	PharmNet.Bund: 2015-002222-40. Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Phase 2 Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Cetuximab plus Platinum Based Therapy in First Line Setting in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[178]	2008-005872-29	PharmNet.Bund: 2008-005872-29. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Weekly Farletuzumab (MORAb-003) in Combination with Carboplatin and Taxane in Subjects with Platinum-sensitive Ovarian Cancer in First Relapse [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[179]	2006-001173-14	PharmNet.Bund: 2006-001173-14. A Randomised Phase 3 Trial of Alimta (pemetrexed) and Carboplatin versus Etopo-	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		side and Carboplatin in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	
[180]	2006-000441-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[181]	2014-000619-14	PharmNet.Bund: 2014-000619-14. A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[182]	2011-000553-23	PharmNet.Bund: 2011-000553-23. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[183]	2010-018849-59	PharmNet.Bund: 2010-018849-59. A randomized phase II trial of standard carboplatin-based chemotherapy with or without panitumumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[184]	2012-004125-24	PharmNet.Bund: 2012-004125-24. A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[185]	2010-022949-17	PharmNet.Bund: 2010-022949-17. Phase III international, randomized study of Trabectedin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) versus Carboplatin plus PLD in patients with ovarian cancer progressing within 6-12 months of last platinum [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[186]	2008-000634-53	PharmNet.Bund: 2008-000634-53. A randomized phase II trial of deforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin in female adult patients with advanced endometrial carcinoma following one line of chemotherapy [online].	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[187]	2011-003576-36	PharmNet.Bund: 2011-003576-36. A Phase II Randomized Open Label Study of MM-121 in combination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone inpatient with Platinum Resistant/Refractory Advanced Ovarian Cancers [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[188]	2008-001755-22	PharmNet.Bund: 2008-001755-22. Stealth liposomal doxorubicin vs carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer recurrence between six and twelve months after previous platinum based chemotherapy: phase III multicenter randomized study Amendment 2 title: a phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval in patients with ovarian cancer recurring between 6 and 12 months after previous platinum based chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[189]	2011-005081-38	PharmNet.Bund: 2011-005081-38. Phase III study of IV vinflunine in combination with methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck previously treated with platinum-based chemotherapy (study L00070 IN 309 F0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[190]	2009-011118-47	PharmNet.Bund: 2009-011118-47. Phase III trial of IV vinflunine versus an alkylating agent in patients with metastatic breast cancer previously treated with or resistant to an anthracycline, a taxane, an antimetabolite, and a vinca-alkaloid (study L00070 IN 308 B0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[191]	2008-005865-67	PharmNet.Bund: 2008-005865-67. An open-label randomized phase II trial of belinostat (PXD101) in combination with carboplatin and paclitaxel (BelCaP) compared to carboplatin and paclitaxel in patients with previously untreated carcinoma of unknown primary [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[192]	2004-001496-20	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zu-	<b>A1</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		griff: 21.02.2017]. 0000.	
[193]	2006-004644-24	PharmNet.Bund: 2006-004644-24. Prospective, open label, multi center phase II clinical trial with neoadjuvant chemotherapy in addition with Sorafenib in patients with primarily advanced ovarian cancer (FIGO IIIC + IV) and ascites (>500ml) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[194]	2005-002911-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[195]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[196]	2006-003784-32	PharmNet.Bund: 2006-003784-32. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of AMG 706 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[197]	2009-016784-11	PharmNet.Bund: 2009-016784-11. An Open-label, Multi-center, 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[198]	2008-005433-30	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[199]	2015-003694-15	PharmNet.Bund: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[200]	2015-001241-84	PharmNet.Bund: 2015-001241-84. A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[201]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[202]	2010-021336-33	PharmNet.Bund: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[203]	2007-001069-14	PharmNet.Bund: 2007-001069-14. A phase II open-label, multi-centre, randomised, prospective, parallel-group study comparing Topotecan/Carboplatin administered 5 days versus 3 days versus Topotecan monotherapy daily x 5 as second line treatment for patients with relapsed extensive disease small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[204]	2014-005595-28	PharmNet.Bund: 2014-005595-28. Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIB with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[205]	2014-002161-30	Pharma. PharmNet.Bund: 2014-002161-30. A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin® plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[206]	2014-005097-11	PharmNet.Bund: 2014-005097-11. A feasibility trial evaluating the addition of anti-PD1 nivolumab to standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[207]	2014-003207-30	PharmNet.Bund: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN + PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL+BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[208]	2014-001237-83	PharmNet.Bund: 2014-001237-83. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[209]	2005-004677-20	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[210]	2014-003208-59	PharmNet.Bund: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDYEVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL OR ATEZOLIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTSWITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[211]	2014-003206-32	PharmNet.Bund: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[212]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[213]	2007-001256-39	PharmNet.Bund: 2007-001256-39. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol®/Paraplatin® Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer- Revised Protocol Number: 05 Incorporates administrative letters 01, 02, 03, 04 and 05; and amendments 03, 05, 06, 07 and 10+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific, version 2.0 dated 20-Jul-07 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[214]	2015-003509-41	PharmNet.Bund: 2015-003509-41. A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD patients with deleterious BRCA1/2 tumor or germline mutation and/or HRD score high) (GeparOLA) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[215]	2010-019255-22	PharmNet.Bund: 2010-019255-22. Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without Iniparib(SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Subjects with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[216]	2012-004083-21	PharmNet.Bund: 2012-004083-21. An Open-Label, Multi-center, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination With Prednisolone in Subjects With Diffuse Large B Cell Lymphoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[217]	2014-002565-30	PharmNet.Bund: 2014-002565-30. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Who Are Current or Former Smokers [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>

## Suche nach Cisplatin

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00310128	Clinicaltrials.gov: NCT00310128. Combination Chemotherapy Followed by Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310128</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[2]	NCT00003621	Clinicaltrials.gov: NCT00003621. Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003621</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[3]	NCT02277184	Clinicaltrials.gov: NCT02277184. Ficlaturzumab, Cisplatin and IMRT in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277184</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[4]	NCT00014573	Clinicaltrials.gov: NCT00014573. Chemotherapy and Vaccine Therapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation and Interleukin-2 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Brain Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014573</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[5]	NCT00077103	Clinicaltrials.gov: NCT00077103. Induction Chemotherapy Using Doxorubicin and Cisplatin Followed by Combretastatin A4 Phosphate and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Regionally Advanced Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 06.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077103</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2010.	A1
[6]	NCT00006258	Clinicaltrials.gov: NCT00006258. Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Ependymoma [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006258</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[7]	NCT00022178	Clinicaltrials.gov: NCT00022178. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Cancer of an Unknown Site of Origin [online]. Stand: 09.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022178">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022178</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[8]	NCT00003309	Clinicaltrials.gov: NCT00003309. Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Adult Patients With Brain Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003309</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2010.	A1
[9]	NCT00025298	Clinicaltrials.gov: NCT00025298. Chemotherapy Plus Radiation Therapy With or Without Amifostine in Treating Patients With Locally	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		Advanced Cancer of the Nasopharynx [online]. Stand: 09.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	
[10]	NCT02099188	Clinicaltrials.gov: NCT02099188. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Inoperable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[11]	NCT02099175	Clinicaltrials.gov: NCT02099175. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Operable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[12]	NCT00002717	Clinicaltrials.gov: NCT00002717. Paclitaxel and Cisplatin in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002717</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[13]	NCT00002568	Clinicaltrials.gov: NCT00002568. Combination Chemotherapy With or Without Surgery in Treating Patients With Stage III Ovarian Epithelial Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002568</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[14]	NCT00003322	Clinicaltrials.gov: NCT00003322. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Primary Peritoneal or Stage III Epithelial Ovarian Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003322</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[15]	NCT00814086	Clinicaltrials.gov: NCT00814086. Cisplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814086</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[16]	NCT01275664	Clinicaltrials.gov: NCT01275664. Granisetron, Aprepitant, and Dexamethasone in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy for Stage II, III, or IV Ovarian Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275664</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[17]	NCT00007982	Clinicaltrials.gov: NCT00007982. Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Central Nervous System Cancer [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007982</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[18]	NCT00514540	Clinicaltrials.gov: NCT00514540. Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[19]	NCT00707473	Clinicaltrials.gov: NCT00707473. Trial of Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Previously Untreated Patients	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma and/or Poorly Differentiated Carcinoma of the Nasal Cavity and/or Paranasal Sinuses [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[20]	NCT00513383	Clinicaltrials.gov: NCT00513383. Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[21]	NCT00022217	Clinicaltrials.gov: NCT00022217. Cisplatin-Epinephrine Injectable Gel Plus Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[22]	NCT00002876	Clinicaltrials.gov: NCT00002876. Etoposide Plus Cisplatin in Treating Patients With Recurrent Ependymomas [online]. Stand: 05.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002876</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[23]	NCT00002913	Clinicaltrials.gov: NCT00002913. Paclitaxel, Cisplatin, and Topotecan With or Without Filgrastim in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Epithelial Ovarian Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002913</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[24]	NCT00993616	Clinicaltrials.gov: NCT00993616. Belinostat and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer That Did Not Respond to Carboplatin or Cisplatin [online]. Stand: 06.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993616</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[25]	NCT00989651	Clinicaltrials.gov: NCT00989651. Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, and Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[26]	NCT00951496	Clinicaltrials.gov: NCT00951496. Bevacizumab and Intravenous or Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[27]	NCT02363400	Clinicaltrials.gov: NCT02363400. A Phase III Trial in NPC With Post-radiation Detectable Plasma EBV DNA [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363400</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[28]	NCT00079079	Clinicaltrials.gov: NCT00079079. Cisplatin or Carboplatin Combined With Gemcitabine in Treating Patients With Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Malignant Salivary Gland Tumor [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079</a>	A1



#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[29]	NCT00014209	Clinicaltrials.gov: NCT00014209. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Not Responded to Previous Treatment [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014209</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[30]	NCT00078949	Clinicaltrials.gov: NCT00078949. Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078949</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[31]	NCT00002608	Clinicaltrials.gov: NCT00002608. Combination Chemotherapy and Tamoxifen in Treating Patients With Solid Tumors [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002608</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[32]	NCT01719835	Clinicaltrials.gov: NCT01719835. CHOP vs GEM-P in 1st Line Treatment of T-cell Lymphoma, Multicentre Phase II Study (CHEMO-T) [online]. Stand: 10.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719835</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[33]	NCT00916097	Clinicaltrials.gov: NCT00916097. NPC Study : TAX + CIS Neoadjuvant in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 06.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	A1
[34]	NCT02533700	Clinicaltrials.gov: NCT02533700. CEOP/IVE/GDP Compared With CEOP as the First-line Therapy for Newly Diagnosed Adult Patients With PTCL [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533700</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[35]	NCT00238368	Clinicaltrials.gov: NCT00238368. Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography in Predicting Risk of Relapse in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Undergoing Combination Chemotherapy With or Without Autologous Stem Cell or Bone Marrow Transplant [online]. Stand: 04.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238368</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[36]	NCT00109928	Clinicaltrials.gov: NCT00109928. S0350 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109928</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[37]	NCT00069966	Clinicaltrials.gov: NCT00069966. Pixantrone, Cytarabine, Methylprednisolone, and Cisplatin in Treating Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in First Relapse [online]. Stand: 07.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069966</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
[38]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[39]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[40]	NCT02513355	Clinicaltrials.gov: NCT02513355. Endostar Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Multi-center Clinical Research [online]. Stand: 07.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[41]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[42]	NCT01313663	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[43]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[44]	NCT01639001	Clinicaltrials.gov: NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[45]	NCT01154140	Clinicaltrials.gov: NCT01154140. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[46]	NCT00498979	Clinicaltrials.gov: NCT00498979. Sodium Stibogluconate and IFNa-2b Followed By CDDP, VLB and DTIC Treating Pts.With Advanced Melanoma or Other Cancers [online]. Stand: 09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498979</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A2
[47]	NCT00004189	Clinicaltrials.gov: NCT00004189. Rebeccamycin Analog and Cisplatin With or Without Filgrastim in Treating Patients With Advanced	A2

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		Cancer [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004189</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	
[48]	NCT01240590	Clinical Center. Clinicaltrials.gov: NCT01240590. A Phase I/II Trial of Crolibulin (EPC2407) Plus Cisplatin in Adults With Solid Tumors With a Focus on Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) [online]. Stand: 11.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240590</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A2
[49]	NCT02227940	Clinicaltrials.gov: NCT02227940. Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[50]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[51]	NCT02967497	Clinicaltrials.gov: NCT02967497. Clinical Study of YQ1 Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Advanced NSCLC EGFR Wild Type [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967497</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[52]	NCT00575952	Clinicaltrials.gov: NCT00575952. Intraperitoneal Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Stage III-IV Endometrial Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575952</a> [Zugriff: 08.02.2017]. 2016.	A1
[53]	NCT02804646	Clinicaltrials.gov: NCT02804646. Endostar Durative Transfusion Combined With Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[54]	NCT01822496	Clinicaltrials.gov: NCT01822496. Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A8
<b>ICTRP</b>			
[55]	NCT00310128	ICTRP: NCT00310128. Phase II Study of Induction Therapy Comprising Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, and Cisplatin (ESHAP) Followed by Consolidation Therapy Comprising Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients With Relapsed or Refractory AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 15.02.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00310128</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[56]	NCT00003621	ICTRP: NCT00003621. Phase II Trial of Pre-Irradiation Chemotherapy With BCNU, Cisplatin and Oral Etoposide Combined With Radiation Therapy in the Treatment of Grade 3 Astrocytoma (Anaplastic	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		Astrocytoma) [online]. Stand: 8.08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003621">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003621</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[57]	NCT00077103	ICTRP: NCT00077103. Phase II Trial of Combined Modality Combretastatin A-4 Phosphate (CA4P)-Based Therapy for Patients With Newly Diagnosed Anaplastic Thyroid Cancer [Induction Chemotherapy With Doxorubicin/Cisplatin; Combined Modality Therapy With CA4P and Radiation; Followed by 2 Cycles of CA4P Consolidation] [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077103">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00077103</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[58]	2013-002766-39	ICTRP: 2013-002766-39. SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma - SIOP Ependymoma II [online]. Stand: 4.08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002766-39-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002766-39-IE</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[59]	NCT00025298	ICTRP: NCT00025298. A Feasibility Study Of Primary Chemotherapy Followed By Concomitant Chemoradiation With And Without Amifostine In Patients With Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UNPC) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[60]	2011-000642-37	ICTRP: 2011-000642-37. A Phase I/IIa trial of AZD4547 in combination with Cisplatin and Capecitabine (CX) - A Phase I/IIa Trial of AZD4547 in combination with CX [online]. Stand: 4.08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000642-37-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000642-37-GB</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[61]	NCT00814086	ICTRP: NCT00814086. A Phase I Feasibility Trial IP Cisplatin and IV Paclitaxel on Day 1 Followed by IP Paclitaxel on Day 8 Every 21 Days as Front-Line Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[62]	NCT01275664	ICTRP: NCT01275664. Pilot Study of Standard Therapy for Prevention of Nausea and Emesis Associated With First Line Post-Operative Intraperitoneal Chemotherapy [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275664">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275664</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[63]	NCT00002913	ICTRP: NCT00002913. PHASE I STUDY OF PACLITAXEL COMBINED WITH TOPOTECAN AND CISPLATIN AND G-CSF IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN EPITHELIAL MALIGNANCIES [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[64]	NCT00951496	ICTRP: NCT00951496. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab With IV Versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 09.01.2017. URL:	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	
[65]	NCT00989651	ICTRP: NCT00989651. A Phase I Study of Intravenous Carboplatin/Paclitaxel or Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel/Cisplatin in Combination With Continuous or Intermittent/CTEP-Supplied Agent ABT-888 (NSC #737664) and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC #704865) in Newly Diagnosed Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[66]	NCT00993616	ICTRP: NCT00993616. A Phase II Evaluation of Belinostat (NSC #726630) and Carboplatin (NSC #241240) in the Treatment of Recurrent or Persistent Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993616</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[67]	2006-002389-21	ICTRP: 2006-002389-21. A phase I/II study of Docetaxel (Taxotere, TM), Cisplatinum and Capecitabine (Xeloda, TM) (TCX) in patients with advanced oesophago-gastric cancer. - TCX [online]. Stand: 19.03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[68]	NCT00916097	ICTRP: NCT00916097. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel Combined With Cisplatin (CDDP) as a Neo-Adjuvant Chemotherapy in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[69]	JPRN-UMIN000009870	ICTRP: 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 [online]. Stand: 21.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[70]	ACTRN1261000046000	ICTRP: ACTRN1261000046000. Comparison of effectiveness of Liposomal Cisplatin combined with Paclitaxel versus Cisplatin combined with Paclitaxel in patients with adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma of the lungs. [online]. Stand: 22.02.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000046000">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1261000046000</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[71]	NCT01828099	ICTRP: NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
[72]	NCT01154140	ICTRP: NCT01154140. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus. [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[73]	NCT01639001	ICTRP: NCT01639001. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[74]	NCT01240590	ICTRP: NCT01240590. A Phase I/II Trial of Crolibulin (EPC2407) Plus Cisplatin in Adults With Solid Tumors With a Focus on Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) [online]. Stand: 17.08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240590">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01240590</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A2
[75]	JPRN-UMIN000009256	ICTRP: 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. [online]. Stand: 21.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[76]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[77]	NCT00575952	ICTRP: NCT00575952. A Phase I Study of IV Doxorubicin Plus Intraperitoneal (IP) Paclitaxel and IV or IP Cisplatin in Endometrial Cancer Patients at High Risk for Peritoneal Failure [online]. Stand: 7.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[78]	ChiCTR-IIR-17010500	ICTRP: ChiCTR-IIR-17010500. Optimization of radiotherapy and chemotherapy for refractory anaplastic astrocytoma based on molecular typing and exploration the predictive value of subtyping of the IDH/TERTp [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17010500">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17010500</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[79]	ChiCTR-OPC-16008556	ICTRP: ChiCTR-OPC-16008556. Recombinant human endostatin durative transfusion combined with pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in the first-line treatment of EGFR wild-type or ALK-negative advanced lung adenocarcinoma:open,multi-centre clinical trial	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[online]. Stand: 30.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[80]	NCT02804646	ICTRP: NCT02804646. Recombinant Human Endostatin Durative Transfusion Combined With Pemetrexed Plus Cisplatin or Carboplatin in the First-line Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma With Wild-type EGFR or ALK-negative [online]. Stand: 27.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>EU-CTR</b>			
[81]	2007-005722-79	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[82]	2013-002766-39	EU-CTR: 2013-002766-39. SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[83]	2006-003243-23	EU-CTR: 2006-003243-23. A Phase II Study of OXALIPLATIN and GEMCITABINE in Combination with IFOSFAMIDE plus RITUXIMAB (R-GIFOX) as 2nd-line Chemotherapy in Relapsed and Primary Refractory Lymphoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[84]	2008-005448-18	EU-CTR: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 0000	A1
[85]	2004-002429-37	EU-CTR: 2004-002429-37. A randomized trial of adjuvant treatment with radiation plus chemotherapy versus radiation alone in high-risk endometrial carcinoma NSGO-EC-9501 Amendment 2 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002429-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002429-37</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[86]	2011-004146-18	EU-CTR: 2011-004146-18. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) versus gemcitabine, cisplatin and methyl prednisolone (GEM-P) in the first line treatment Of T-cell Lymphoma, a multicentre randomised phase II study [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004146-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004146-18</a> [Zugriff:	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		27.02.2017]. 0000	
[87]	2006-001641-33	EU-CTR: 2006-001641-33. Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 0000	A1
[88]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[89]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[90]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[91]	2014-001436-10	EU-CTR: 2014-001436-10. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[92]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 0000	A1
[93]	2015-003694-15	EU-CTR: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online].	A1



#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 0000	
[94]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A1
[95]	2010-021336-33	EU-CTR: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 0000	A1
[96]	2012-002378-30	EU-CTR: 2012-002378-30. Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30</a> [Zugriff:22.03.2017]. 0000	A2
[97]	2014-001237-83	EU-CTR: 2014-001237-83. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A2
[98]	2012-003126-25	EU-CTR: 2012-003126-25. An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000	A2
[99]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff:22.03.2017]. 0000	A8

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[100]	2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A Phase III, open-label, randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[101]	2016-000084-16	EU-CTR: 2016-000084-16. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A8
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[102]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[103]	2006-002818-35	PharmNet.Bund: 2006-002818-35. A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin in the First Line Therapy of Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[104]	2006-001552-12	PharmNet.Bund: 2006-001552-12. Clinical trial Taxotere Monotherapy: 1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[105]	2009-012001-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[106]	2011-001963-37	PharmNet.Bund: 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 Non-small-cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[107]	2012-002616-22	PharmNet.Bund: 2012-002616-22. CHORINE: Stage IIIC unresectable epithelial ovarian/tubal cancer with partial or complete response after 1st line neoadjuvant chemotherapy (3 cycles CBDCA+Paclitaxel): a phase 3 prospective randomized study comparing cytoreductive surgery	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		+ hyperthermicintraperitoneal chemotherapy (CDDP+Paclitaxel) + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel vs cytoreductive surgery alone + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	
[108]	2010-019347-18	PharmNet.Bund: 2010-019347-18. Randomized Phase II Study of two different Regimens of TPF Induction Chemotherapy Regimen followed by Radiation Therapy plus cetuximab (TPF-CET-HART) vs. HART and Cisplatin, 5-FU (PF-HART) in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[109]	2006-006088-22	PharmNet.Bund: 2006-006088-22. Prospective multicenter phase III clinical trial using cytoreductive surgery with hyperthermic intraoperative chemotherapy (HIPEC) after preoperative chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer incl. adenocarcinoma of the esophagogastral junction [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[110]	2015-002222-40	PharmNet.Bund: 2015-002222-40. Randomized, Placebo-Controlled, Double Blind Phase 2 Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Cetuximab plus Platinum Based Therapy in First Line Setting in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[111]	2006-003158-12	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff:23.03.2017]. 0000.	A1
[112]	2009-011611-21	PharmNet.Bund: 2009-011611-21. Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin and Cetuximab in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[113]	2005-005862-36	PharmNet.Bund: 2005-005862-36. Prospectively Randomized Phase I/II Trial of Liposomal-encapsulated Doxorubicin and Cisplatin +/- Locoregional Hyperthermia in patients with Metastatic Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[114]	2010-018850-11	PharmNet.Bund: 2010-018850-11. Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
[115]	2011-003576-36	PharmNet.Bund: 2011-003576-36. A Phase II Randomized Open Label Study of MM-121 in combination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone inpatient with Platinum Resistant/Refractory Advanced Ovarian Cancers [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[116]	2014-004489-85	PharmNet.Bund: 2014-004489-85. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Amatumimab in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Subjects with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[117]	2008-005448-18	PharmNet.Bund: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[118]	2011-005081-38	PharmNet.Bund: 2011-005081-38. Phase III study of IV vinflunine in combination with methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck previously treated with platinum-based chemotherapy (study L00070 IN 309 F0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[119]	2011-000272-34	PharmNet.Bund: 2011-000272-34. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[120]	2009-011118-47	PharmNet.Bund: 2009-011118-47. Phase III trial of IV vinflunine versus an alkylating agent in patients with metastatic breast cancer previously treated with or resistant to an anthracycline, a taxane, an antimetabolite, and a vinca-alkaloid (study L00070 IN 308 B0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[121]	2005-005464-92	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[122]	2008-001686-28	PharmNet.Bund: 2008-001686-28. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[123]	2005-006098-29	PharmNet.Bund: 2005-006098-29. Prospektiv, randomisierte,	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Placebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	
[124]	2006-001641-33	PharmNet.Bund: 2006-001641-33. Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome(Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[125]	2009-009894-88	PharmNet.Bund: 2009-009894-88. Lapatinib versus Lapatinib with Capecitabine as Second-line Treatment in Her2-Overexpressing Metastatic Gastro-Esophageal Cancer: A randomized phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[126]	2011-004405-25	PharmNet.Bund: 2011-004405-25. Study for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with stomach cancer and adenocarcinoma of the esophago-gastric junction (AEG) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[127]	2005-002911-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[128]	2008-002130-30	PharmNet.Bund: 2008-002130-30. Targeted Natural Killer (NK) cell based adoptive immunotherapy for the treatment of patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after radiochemotherapy (RCT) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[129]	2012-004083-21	PharmNet.Bund: 2012-004083-21. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination With Prednisolone in Subjects With Diffuse Large B Cell Lymphoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[130]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[131]	2006-002688-26	PharmNet.Bund: 2006-002688-26. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial Comparing the Efficacy of Gemcitabine, Cisplatin and Sorafenib to Gemcitabine, Cisplatin and	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		Placebo in First-Line Treatment of Patients with Stage IIIB with effusion and stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	
[132]	2008-004330-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[133]	2010-020408-31	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[134]	2008-002155-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[135]	2006-005306-31	PharmNet.Bund: 2006-005306-31. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemonaive Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[136]	2009-016784-11	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[137]	2007-001262-32	PharmNet.Bund: 2007-001262-32. Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[138]	2008-005433-30	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff:23.03.2017]. 0000.	
[139]	2015-003694-15	PharmNet.Bund: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[140]	2015-001241-84	PharmNet.Bund: 2015-001241-84. A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[141]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[142]	2010-021336-33	PharmNet.Bund: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[143]	2014-005595-28	PharmNet.Bund: 2014-005595-28. Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIB with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[144]	2011-002145-35	PharmNet.Bund: 2011-002145-35. SELECT-A: TS stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[145]	2012-002378-30	PharmNet.Bund: 2012-002378-30. Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[146]	2008-006732-35	PharmNet.Bund: 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	A2

#	Register- nummer	Titel	Ausschluss- grund (Siehe Tabelle 4-8)
		of Nonsquamous Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	
[147]	2014-005097-11	PharmNet.Bund: 2014-005097-11. A feasibility trial evaluating the addition of anti-PD1 nivolumab to standard first-line chemotherapy and radiotherapy in locally advanced stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[148]	2014-001237-83	PharmNet.Bund: 2014-001237-83. A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[149]	2005-004677-20	PharmNet.Bund: 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 IIB/IV) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A2
[150]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (Anti-PDL1 ANTI-BODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A8
[151]	2015-001112-35	PharmNet.Bund: 2015-001112-35. A phase II study investigating pre-operative MPDL3280A in operable transitional cell carcinoma of the bladder [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1



Suche nach Docetaxel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00354601	Clinicaltrials.gov: NCT00354601. Docetaxel and Capecitabine in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[2]	NCT02099188	Clinicaltrials.gov: NCT02099188. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Inoperable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[3]	NCT02099175	Clinicaltrials.gov: NCT02099175. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Operable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[4]	NCT00217529	Clinicaltrials.gov: NCT00217529. Erlotinib, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cavity, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 09.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2010.	A1
[5]	NCT01710176	Clinicaltrials.gov: NCT01710176. Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[6]	NCT00514540	Clinicaltrials.gov: NCT00514540. Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2014.	A1
[7]	NCT00707473	Clinicaltrials.gov: NCT00707473. Trial of Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Previously Untreated Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma and/or Poorly Differentiated Carcinoma of the Nasal Cavity and/or Paranasal Sinuses [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[8]	NCT01504126	Clinicaltrials.gov: NCT01504126. Feasibility Study: Therapeutic Targeting of Stress Factors in Ovarian Cancer Patients [online]. Stand: 02.2017. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	
[9]	NCT00513383	Clinicaltrials.gov: NCT00513383. Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[10]	NCT01418001	Clinicaltrials.gov: NCT01418001. Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[11]	NCT00085358	Clinicaltrials.gov: NCT00085358. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared to Docetaxel, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Carcinoma (Cancer) [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[12]	NCT00565851	Clinicaltrials.gov: NCT00565851. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cavity Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[13]	NCT00916097	Clinicaltrials.gov: NCT00916097. NPC Study : TAX + CIS Neoadjuvant in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 06.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2009.	A1
[14]	NCT02122185	Clinicaltrials.gov: NCT02122185. Metformin Hydrochloride and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[15]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[16]	NCT00932893	Clinicaltrials.gov: NCT00932893. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	
[17]	NCT00049296	Clinicaltrials.gov: NCT00049296. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2010.	A2
[18]	NCT00003406	Clinicaltrials.gov: NCT00003406. Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A2
[19]	NCT00937417	Clinicaltrials.gov: NCT00937417. S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 03.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A2
[20]	NCT02664935	Clinicaltrials.gov: NCT02664935. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[21]	NCT02604342	Clinicaltrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A8
[22]	NCT01828112	Clinicaltrials.gov: NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[23]	NCT02207504	Clinicaltrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[24]	NCT02775006	Clinicaltrials.gov: NCT02775006. Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib-docetaxel in Patients With Relapsed EGFR Wild Type, ALK Negative Non Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		21.02.2017]. 2017.	
<b>ICTRP</b>			
[25]	2008-008209-22	ICTRP: 2008-008209-22. Chemoradiation combined with panitumumab followed by surgery for patients with operable esophageal cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[26]	NCT02152137	ICTRP: NCT02152137. A Phase 2 Study of Efatutazone, an Oral PPAR Agonist, In Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[27]	JPRN-UMIN000008574	JPRN-UMIN000008574. A prospective clinical study to evaluate the feasibility and safeness of the chemotherapy with weekly paclitaxel administration in cases with anaplastic thyroid cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574</a> . [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[28]	2007-005090-65	ICTRP: 2007-005090-65. New therapeutic approaches in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a phase II trial of valproic acid and paclitaxel in solid tumours - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[29]	2008-005221-11	ICTRP: 2008-005221-11. New therapeutic approaches for anaplastic thyroid cancer: assessment of the benefit-risk profile of the combination valproic acid-paclitaxel. - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[30]	NCT00603941	ICTRP: NCT00603941. A Phase 1/2 Dose Finding Study of an Experimental New Drug CS7017, an Oral PPAR Agonist Taken by Mouth Twice Daily in Combination With Paclitaxel Chemotherapy Administered Every Three Weeks by Venous Infusion by Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[31]	NCT00002814	ICTRP: NCT00002814. A Phase II Trial of Paclitaxel and Topotecan With Filgrastim in Patients With Recurrent or Refractory Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[32]	NCT00025298	ICTRP: NCT00025298. A Feasibility Study Of Primary Chemotherapy Followed By Concomitant Chemoradiation With And Without Amifostine In Patients With Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		(UNPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0025298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0025298</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[33]	NCT00004221	ICTRP: NCT00004221. A Phase II Trial Using Multiple Cycles of High Dose Sequential Carboplatin, Paclitaxel and Topotecan With Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Support as Initial Chemotherapy in Patients With Optimally Debulked Stage III Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[34]	NCT00060359	ICTRP: NCT00060359. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of CT-2103 and Carboplatin (NSC #214240) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[35]	NCT00108745	ICTRP: NCT00108745. A Randomized Phase III Trial of Maintenance Chemotherapy Comparing 12, Monthly Cycles of Single Agent Paclitaxel or CT-2103 Versus No Treatment Until Documented Relapse in Women With Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Who Achieve a Complete Clinical Response to Primary Platinum/Taxane Chemotherapy [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[36]	NCT00814086	ICTRP: NCT00814086. A Phase I Feasibility Trial IP Cisplatin and IV Paclitaxel on Day 1 Followed by IP Paclitaxel on Day 8 Every 21 Days as Front-Line Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[37]	NCT00888615	ICTRP: NCT00888615. A Phase II Evaluation of Elesclomol Sodium and Weekly Paclitaxel in the Treatment of Recurrent or Persistent Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615</a> <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888615">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888615</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[38]	NCT01294293	ICTRP: NCT01294293. A Phase I Study of VTX-2337 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD; NSC# 712227) or in Combination With Weekly Paclitaxel (NSC #673089) in Patients With Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">1294293</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[39]	NCT02065687	ICTRP: NCT02065687. A Randomized Phase II/III Study of Paclitaxel/Carboplatin/Metformin (NSC#91485) Versus Paclitaxel/Carboplatin/Placebo as Initial Therapy for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[40]	JPRN-UMIN000008388	ICTRP: JPRN-UMIN000008388. The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[41]	NCT00514540	ICTRP: NCT00514540. Phase II Study of Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Patients With Anaplastic Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[42]	NCT02364713	ICTRP: NCT02364713. A Randomized Phase II Trial of a Genetically Engineered NIS-Expressing Strain of Measles Virus Versus Investigator's Choice Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[43]	NCT02012192	ICTRP: NCT02012192. A Two-part, Multicentre, International Phase I and II Trial Assessing the Safety and Efficacy of the Hsp90 Inhibitor Ganetespib in Combination With Paclitaxel Weekly in Women With High-grade Serous, High-grade Endometrioid, or Undifferentiated, Platinum-resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[44]	NCT01418001	ICTRP: NCT01418001. A Phase IB/II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[45]	JPRN-UMIN000007074	ICTRP: JPRN-UMIN000007074. Ki67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2 positive breast cancer - a randomized phase 2 trial [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[46]	NCT00002913	ICTRP: NCT00002913. PHASE I STUDY OF PACLITAXEL COMBINED WITH TOPOTECAN AND	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		CISPLATIN AND G-CSF IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN EPITHELIAL MALIGNANCIES [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0002913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0002913</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[47]	NCT00004089	ICTRP: NCT00004089. A Multicenter Phase II Study of Intensified Concomitant Chemoradiotherapy for Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0004089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0004089</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[48]	NCT00059787	ICTRP: NCT00059787. A PHASE II STUDY OF OSI 774 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH OVARIAN, CANCER OF THE FALLOPIAN TUBE OR PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[49]	NCT00079430	ICTRP: NCT00079430. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of Intraperitoneal Carboplatin (NSC #214240) and Intravenous Paclitaxel (NSC # 673089) and Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and NCI Supplied Intravenous Bevacizumab (NSC #704865) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[50]	NCT00085358	ICTRP: NCT00085358. A Phase I Trial of Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Docetaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin, Intraperitoneal Paclitaxel and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC 704865, IND 7921) in Patients With Previously Untreated Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[51]	NCT00262847	ICTRP: NCT00262847. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[52]	NCT00565851	ICTRP: NCT00565851. A Phase III Randomized	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Controlled Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel (or Gemcitabine) Alone or in Combination With Bevacizumab (NSC #704865) Followed by Bevacizumab and Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian, Peritoneal Primary and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	
[53]	NCT00951496	ICTRP: NCT00951496. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab With IV Versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951496">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951496</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[54]	NCT00989651	ICTRP: NCT00989651. A Phase I Study of Intravenous Carboplatin/Paclitaxel or Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel/Cisplatin in Combination With Continuous or Intermittent/ CTEP-Supplied Agent ABT-888 (NSC #737664) and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC #704865) in Newly Diagnosed Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[55]	NCT01167712	ICTRP: NCT01167712. A Phase III Trial of Every-3-Weeks Paclitaxel Versus Dose Dense Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin With or Without Concurrent and Consolidation Bevacizumab (NSC #704865) in the Treatment of Primary Stage II, III or IV Epithelial Ovarian, Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and ACRIN 6695: Perfusion CT Imaging to Evaluate Treatment Response in Patients Participating in GOG-0262 [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[56]	NCT01236547	ICTRP: NCT01236547. A Randomized Phase II Study of Concurrent Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), Paclitaxel and Pazopanib (NSC 737754)/Placebo, for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[57]	NCT01440998	ICTRP: NCT01440998. Pilot and Translational Study of Dasatinib (NSC#732517) Paclitaxel and Carboplatin in Women With Advanced Stage and Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016	A1
[58]	NCT02446600	ICTRP: NCT02446600. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	
[59]	NCT02502266	ICTRP: NCT02502266. A Randomized Phase II/III Study of the Combination of Cediranib and Olaparib Compared to Cediranib or Olaparib Alone, or Standard of Care Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (COCOS) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[60]	2006-002389-21	ICTRP: 2006-002389-21. A phase I/II study of Docetaxel (Taxotere, TM), Cisplatinum and Capecitabine (Xeloda, TM) (TCX) in patients with advanced oesophago-gastric cancer. - TCX [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[61]	2007-002846-38	ICTRP: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma - N/A [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[62]	NCT00507429	ICTRP: NCT00507429. A Phase II/III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combretastatin A-4 Phosphate in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Comparison With Paclitaxel and Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma [FACT] [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[63]	NCT01701349	ICTRP: NCT01701349. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fosbretabulin Tromethamine (CA4P) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Anaplastic Thyroid Carcinoma (FACT2) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[64]	NCT00916097	ICTRP: NCT00916097. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel Combined With Cisplatin (CDDP) as a Neo-Adjuvant Chemotherapy in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[65]	2008-003174-18	ICTRP: 2008-003174-18. Open-labeled, randomized multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of Paclitaxel/ Carboplatin with and without Cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2014.	A1
[66]	2008-001032-12	ICTRP: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer - PANTHERA [online]. Stand: 06.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[67]	NCT02122185	ICTRP: NCT02122185. A Randomized Placebo Controlled Phase II Trial of Metformin in Conjunction With Chemotherapy Followed by Metformin Maintenance Therapy in Advanced Stage Ovarian, Fallopian Tube and primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[68]	NCT00786552	ICTRP: NCT00786552. Phase 2 Trial of Pemetrexed (Alimta™) Combined With Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Follicular, Papillary or Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[69]	NCT00466960	ICTRP: NCT00466960. A Phase II Trial of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) With Weekly Protein Bound Paclitaxel (Abraxane™) as Chemoimmunotherapy for Platinum-Refractory/Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[70]	JPRN-UMIN000016173	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[71]	JPRN-UMIN000009870	ICTRP: 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 [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[72]	ACTRN12610000046000	ICTRP: ACTRN12610000046000. Comparison of effectiveness of Liposomal Cisplatin combined with Paclitaxel versus Cisplatin combined with Paclitaxel in	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		patients with adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma of the lungs. [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	
[73]	NCT00932893	ICTRP: NCT00932893. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nslc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[74]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[75]	ISRCTN38344105	ICTRP: ISRCTN38344105. National lung matrix trial: multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[76]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A8
[77]	NCT01828112	ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[78]	NCT00575952	ICTRP: NCT00575952. A Phase I Study of IV Doxorubicin Plus Intraperitoneal (IP) Paclitaxel and IV or IP Cisplatin in Endometrial Cancer Patients at High Risk for Peritoneal Failure [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[79]	NCT02020707	ICTRP: NCT02020707. Targeted Complex Therapy for	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Advanced Melanoma and Gynecologic Cancers: Nab-Paclitaxel (Abraxane)/Bevacizumab Complex (AB-Complex) [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	
[80]	NCT02775006	ICTRP: NCT02775006. A Randomized Phase III Study of Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib Docetaxel Combination Therapy in Patients With Relapsed EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Wild Type, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) Negative Non Squamous Cell Carcinoma. (NVALT 18 Study) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
<b>EU-CTR</b>			
[81]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[82]	2006-001657-94	EU-CTR: 2006-001657-94. A randomised adjuvant Phase III Trial of six cycles of docetaxel and hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy. "AdRad" [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001657-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001657-94</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[83]	2010-020966-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[84]	2007-005722-79	EU-CTR: 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. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[85]	2004-004295-37	EU-CTR: 2004-004295-37. A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[86]	2006-004470-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[87]	2004-001496-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[88]	2012-004349-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[89]	2009-012595-27	EU-CTR: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[90]	2014-004095-31	EU-CTR: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[91]	2009-012504-13	EU-CTR: 2009-012504-13. PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[92]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTI-CENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[93]	2012-005637-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[94]	2012-004524-38	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[95]	2013-004812-24	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[96]	2012-004391-19	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[97]	2013-003953-13	EU-CTR: 2013-003953-13. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[98]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[99]	2016-001806-40	EU-CTR: 2016-001806-40. A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[100]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[101]	2012-000966-40	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[102]	2006-001552-12	PharmNet.Bund: 2006-001552-12. Clinical trial Taxotere Monotherapy: 1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[103]	2008-002309-38	PharmNet.Bund: 2008-002309-38. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[104]	2010-024111-13	PharmNet.Bund: 2010-024111-13. Explorative trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) for	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric adenocarcinomas prior to gastrectomy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[105]	2011-005214-11	PharmNet.Bund: 2011-005214-11. Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[106]	2007-005349-39	PharmNet.Bund: 2007-005349-39. Dose-finding of a fixed dose XM22 in patients with breast cancer receiving 4 cycles of chemotherapy versus 6 mg Neulasta® [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[107]	2005-003275-20	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[108]	2005-002738-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[109]	2006-005766-39	PharmNet.Bund: 2006-005766-39. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 2 Study of a Human Monoclonal Antibody to Human $\alpha$ V Integrins (CNTO 95) in Combination With Docetaxel and Prednisone for the First-Line Treatment of Subjects With Metastatic Hormone Refractory prostate Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[110]	2010-019347-18	PharmNet.Bund: 2010-019347-18. Randomized Phase II Study of two different Regimens of TPF Induction Chemotherapy Regimen followed by Radiation Therapy plus cetuximab (TPF-CET-HART) vs. HART and Cisplatin, 5-FU (PF-HART) in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[111]	2005-001602-76	PharmNet.Bund: 2005-001602-76. Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[112]	2006-001949-34	PharmNet.Bund: 2006-001949-34. A Phase III Open Label, Randomized Parallel Two-Arm Multi Center Study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated with At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[113]	2005-004009-26	PharmNet.Bund: 2005-004009-26. A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes and Refractory to the Most Recent Chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[114]	2014-003655-66	PharmNet.Bund: 2014-003655-66. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[115]	2008-001727-65	PharmNet.Bund: 2008-001727-65. A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[116]	2006-004189-14	PharmNet.Bund: 2006-004189-14. Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemo-radiation strategies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[117]	2005-002625-31	PharmNet.Bund: 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) [online].	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[118]	2008-003997-17	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[119]	2006-005834-19	PharmNet.Bund: 2006-005834-19. A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[120]	2004-004880-31	PharmNet.Bund: 2004-004880-31. A multicentre phase I-II study to investigate the combination of bendamustine with weekly paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[121]	2010-019752-50	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[122]	2008-002819-40	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[123]	2007-005182-35	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff:23.03.2017]. 0000.	A1
[124]	2007-000394-36	PharmNet.Bund: 2007-000394-36. A Phase III randomised, multicentre, double-blind, therapeutic equivalence study of biosimilar G-CSF (PLIVA/Mayne filgrastim) versus Neupogen (filgrastim-Amgen) in subjects receiving	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		doxorubicin and docetaxel as a combination chemotherapy regimen for breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[125]	2007-001094-29	PharmNet.Bund: 2007-001094-29. Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted Treatment SUCCESS B-Trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[126]	2014-002695-86	PharmNet.Bund: 2014-002695-86. PETRARCA / FLOT6FLOT vs. FLOT/Herceptin/Perjeta for perioperative therapy of adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction expressing HER-2A phase II/III trial of the AIO [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[127]	2014-002665-30	PharmNet.Bund: 2014-002665-30. Effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of AIO/CAOV/CAOGI [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[128]	2011-001965-42	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[129]	2006-004693-27	PharmNet.Bund: 2006-004693-27. A RANDOMISED, PHASE 3 STUDY OF DOCETAXEL IN COMBINATION WITH SUNITINIB VERSUS DOCETAXEL IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[130]	2011-005081-38	PharmNet.Bund: 2011-005081-38. Phase III study of IV vinflunine in combination with methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck previously treated with platinum-based chemotherapy (study L00070 IN 309 F0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[131]	2011-001507-13	PharmNet.Bund: 2011-001507-13. Multicenter,	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		explorative phase II study of perioperative 5-FU, leucovorin, docetaxel, and oxaliplatin (FLOT) in combination with Trastuzumab in patients with HER2-positive, locally advanced resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or stomach (HerFLOT) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[132]	2006-004504-39	PharmNet.Bund: 2006-004504-39. Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[133]	2004-002203-32	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff:23.03.2017]. 0000.	A1
[134]	2005-005464-92	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[135]	2007-000323-17	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[136]	2007-002331-89	PharmNet.Bund: 2007-002331-89. Randomisierte Phase II Studie zur Therapieoptimierung der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Docetaxel + Prednison versus Docetaxel + Prednison + low dose Cyclophosphamid [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[137]	2008-001090-15	PharmNet.Bund: 2008-001090-15. Randomized, double-blind Phase II study of Docetaxel + Sorafenib (Nexavar®) versus Docetaxel + Placebo in First-Line treatment of patients with HER2-negative, metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[138]	2004-001496-20	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[139]	2009-013331-37	PharmNet.Bund: 2009-013331-37. GALADON - Molecular Imaging Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[140]	2012-004349-34	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[141]	2005-003220-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[142]	2008-005433-30	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[143]	2009-012595-27	PharmNet.Bund: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[144]	2014-005595-28	PharmNet.Bund: 2014-005595-28. Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIb with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[145]	2013-004371-12	PharmNet.Bund: 2013-004371-12. Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multi-Center, Two-Part Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Erlotinib in EGFR Wild-type Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed on at Least One Prior Systemic Therapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[146]	2009-012504-13	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[147]	2005-002832-93	PharmNet.Bund: 2005-002832-93. Phase I/II-Studie Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der 2nd line-Therapie bei Patienten mit NSCLC, Stadium IIIB und IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[148]	2014-004095-31	PharmNet.Bund: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platinum failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[149]	2005-004677-20	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[150]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[151]	2012-005637-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[152]	2013-004812-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[153]	2012-004391-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A8
[154]	2013-003953-13	PharmNet.Bund: 2013-003953-13. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Bavituximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIB/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[155]	2012-002852-17	PharmNet.Bund: 2012-002852-17. A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus. OBSERVATION FOR UTERUS-LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[156]	2015-003183-36	PharmNet.Bund: 2015-003183-36. A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared with standard treatment (docetaxel or pemetrexed) in HLA-A2 positive patients with locally advanced (IIIB) unsuitable for radiotherapy or metastatic Non-Small-Cell	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Lung Cancer. (OSE2101C301) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[157]	2015-003118-26	PharmNet.Bund: 2015-003118-26. RAMSES / FLOT7 Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctable eSophaogastriC adenocarcinoma RAMSES - a phase II/III trial of the AIO [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
<b>Sanofi-Register</b>			
[158]	DOCET_L_05158	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_05158. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy using IMRT (with SPECT-CT to define functional lung volume and PET to define GTV) and docetaxel-cisplatin followed by adjuvant chemotherapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) (C-CRISP) [online]. Stand: 04.2015. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/docet_1_05158_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/docet_1_05158_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2015.	A1
[159]	XRP6976B_6020	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_6020. Phase II Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Weekly Docetaxel and Four Weekly Carboplatin Therapy in the First-line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CARBO-TAX) [online]. Stand: 07.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_6020_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_6020_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2010.	A2
[160]	DOCET_L_00730	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_00730. Multi-center Evaluation of Docetaxel, Gemcitabine, and Bevacizumab Combination Followed by Bevacizumab Alone in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5">http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2010.	A2
[161]	DOCOX_L_00716	Sanofi Clinical Study Results: DOCOX_L_00716. Docetaxel & Oxaliplatin in Combination With Bevacizumab as First-Line Treatment in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 10.2011. URL: <a href="http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5">http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2011.	A2
[162]	TAX_ES1_209	Sanofi Clinical Study Results: TAX_ES1_209. Randomized phase II study of concomitant treatment (radiotherapy and carboplatindocetaxel) followed by docetaxel-gemcitabine versus docetaxel-gemcitabine followed by concomitant treatment (radiotherapy and carboplatin-docetaxel), for stage IIIB or IIIA nonsmall cell lung cancer [online]. Stand: 09.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_209_su">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_209_su</a>	A2



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">mmary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	
[163]	XRP6976B_2501	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2501. A multi-center randomized phase II study evaluating the feasibility and activity of two different combinations of Docetaxel (RP56976, Taxotere®) and Gemcitabine and of Cisplatin/Gemcitabine followed by Docetaxel as first line therapy for locally advanced unresectable or metastatic non small cell lung cancer. [online]. Stand: 03.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2501_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2501_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A2
[164]	XRP6976B_2503	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2503. A PHASE II STUDY OF COMBINATION OF IRINOTECAN AND CISPLATIN IN DOCETAXEL/CISPLATIN-RESPONSIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2503_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2503_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A8
[165]	XRP6976B_2505	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2505. A two arm phase II study comparing docetaxel/cisplatin induction therapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel/cisplatin in patients with locally advanced unresectable NSCLC (stage IIIA-multiple cN2 or IIIB); XRP6976B/2505 (PULMONART) [online]. Stand: 12.2009. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2505_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2505_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2009.	A1
[166]	XRP6976B_2506	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2506. Randomized phase II trial of two sequential schedules of docetaxel and cisplatin followed by gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer (ADVANCED) [online]. Stand: 03.2009. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2506_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2506_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2009.	A2
[167]	XRP6976B_2507	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2507. A two-arm phase II study assessing docetaxel/cisplatin induction therapy followed by concurrent chemoradiotherapy or concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel/cisplatin in patients with locally advanced unresectable NSCLC (stage IIIA-multiple cN2 or IIIB) [online]. Stand: 09.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2507_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2507_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A8
[168]	TAX-ES1_302	Sanofi Clinical Study Results: TAX_ES1_302. Open-label, cooperative, randomized, multicenter phase III study on the use of cisplatin resistant genotype (ERCC1 over-expression) in tumor RNA to customize chemotherapy in Stage IV-IIIb (malignant pleural effusion) non-small cell lung cancer patients [online]. Stand: 07.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_302_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_302_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[169]	TAX_AT1_203	Sanofi Clinical Study Results: TAX_AT1_203. Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 09.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_AT1_203_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_AT1_203_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2010.	A1
[170]	DOCET_L_04827	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_04827. Randomized, Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Docetaxel (60 mg/m <sup>2</sup> ) Maintenance Treatment vs. Best Supportive Care Following First Line Chemotherapy with Different Doses of Docetaxel (75/60 mg/m <sup>2</sup> ) in combination with Cisplatin in Patients with Local Advanced or Metastatic (Stage IIIB/IV) Non-Small Cell Lung Cancer (TFINE) [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04827_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04827_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2013.	A1
[171]	DOCET_L_04775	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_04775. A Clinical Trial of Patients With Solid Tumours Receiving Granulocyte Colony Stimulating Factor as Primary Prophylaxis for Chemotherapy-induced Neutropenia, in a Docetaxel Based Regimen (Grano-Tax) [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04775_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04775_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2013	A2
[172]	DOCET_L_06445	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_06445. Study to Evaluate the Response Rate to Therapy With Docetaxel and Cisplatin in Unresectable Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (DECIDE) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/docetl06445-summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/docetl06445-summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[173]	DOCET_L_00714	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_00714. Safety & Efficacy of Three Docetaxel-Based Chemotherapy Regimens Plus Bevacizumab With or Without Trastuzumab for Adjuvant Treatment of Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 08.2012. URL: <a href="http://en.sanofi.com/Innovation/clinical-trials-and-results/our_commitments/clinical-study-results-pharma-letter-d.aspx">http://en.sanofi.com/Innovation/clinical-trials-and-results/our_commitments/clinical-study-results-pharma-letter-d.aspx</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2012.	A1

Suche nach Gemcitabin

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00066781	Clinicaltrials.gov: NCT00066781. Gemcitabine and Irinotecan in Treating Patients With Cancer of Unknown Primary [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066781</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[2]	NCT00003744	Clinicaltrials.gov: NCT00003744. Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Salivary Gland Cancer That Cannot Be Removed During Surgery [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003744</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[3]	NCT00357630	Clinicaltrials.gov: NCT00357630. Gemcitabine in Treating Patients With Metastatic Cancer of Unknown Primary [online]. Stand: 04.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357630</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	<b>A1</b>
[4]	NCT00079261	Clinicaltrials.gov: NCT00079261. Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone With or Without Gemcitabine in Treating Patients With Previously Untreated Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 09.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079261</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[5]	NCT00072514	Clinicaltrials.gov: NCT00072514. Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[6]	NCT01710176	Clinicaltrials.gov: NCT01710176. Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[7]	NCT02364713	Clinicaltrials.gov: NCT02364713. MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364713</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[8]	NCT01418001	Clinicaltrials.gov: NCT01418001. Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	NCT00565851	Clinicaltrials.gov: NCT00565851. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cavity Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017 URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	
[10]	NCT02446600	Clinicaltrials.gov: NCT02446600. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[11]	NCT02101775	Clinicaltrials.gov: NCT02101775. Gemcitabine Hydrochloride With or Without WEE1 Inhibitor MK-1775 in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101775</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[12]	NCT00079079	Clinicaltrials.gov: NCT00079079. Cisplatin or Carboplatin Combined With Gemcitabine in Treating Patients With Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Malignant Salivary Gland Tumor [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079079</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[13]	NCT00014209	Clinicaltrials.gov: NCT00014209. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Not Responded to Previous Treatment [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014209</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[14]	NCT00078949	Clinicaltrials.gov: NCT00078949. Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078949</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[15]	NCT01532687	Clinicaltrials.gov: NCT01532687. Gemcitabine Hydrochloride With or Without Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Refractory Soft Tissue Sarcoma [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532687</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[16]	NCT02227940	Clinicaltrials.gov: NCT02227940. Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[17]	NCT01719835	Clinicaltrials.gov: NCT01719835. CHOP vs GEM-P in 1st Line Treatment of T-cell Lymphoma, Multicentre Phase II Study (Chemot-T) [online]. Stand: 10.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719835</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		27.02.2017]. 2012.	
[18]	NCT00649584	Clinicaltrials.gov: NCT00649584. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies [online]. Stand: 12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[19]	NCT02533700	Clinicaltrials.gov: NCT02533700. CEOP/IVE/GDP Compared With CEOP as the First-line Therapy for Newly Diagnosed Adult Patients With PTCL [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533700</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[20]	NCT00109928	Clinicaltrials.gov: NCT00109928. S0350 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II, Stage III, or Stage IV Peripheral T-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [online]. Stand: 09.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109928</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[21]	NCT00481871	Clinicaltrials.gov: NCT00481871. Study of Pralatrexate & Gemcitabine With B12 & Folic Acid to Treat Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Malignancies [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481871</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[22]	NCT02578641	Clinicaltrials.gov: NCT02578641. Multicentre, Randomized, Open-Label, Phase III Clinical Trial for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578641">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578641</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[23]	NCT02352948	Clinicaltrials.gov: NCT02352948. A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (ARCTIC) [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[24]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[25]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[26]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[27]	NCT00324597	Clinicaltrials.gov: NCT00324597. AMG 706 and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma [online]. Stand: 09.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324597</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[28]	NCT00293345	Clinicaltrials.gov: NCT00293345. 3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma [online]. Stand: 09.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[29]	NCT00019513	Clinicaltrials.gov: NCT00019513. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Solid Tumors or Lymphomas [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A2
[30]	NCT01100840	Clinicaltrials.gov: NCT01100840. A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A8
[31]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>ICTRP</b>			
[32]	NCT00072514	ICTRP: NCT00072514. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Gemcitabine, Carboplatin, and Dexamethasone and Rituximab for Previously Treated Lymphoid Malignancies [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072514</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[33]	JPRN-UMIN000008388	ICTRP: JPRN-UMIN000008388. The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. [online]. Stand: 21.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[34]	NCT02364713	ICTRP: NCT02364713. A Randomized Phase II Trial of a Genetically Engineered NIS-Expressing Strain of Measles Virus Versus Investigator's Choice Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 04.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[35]	NCT01418001	ICTRP: NCT01418001. A Phase IB/II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Sarcoma (STS) [online]. Stand: 17.11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	
[36]	NCT00565851	ICTRP: NCT00565851. A Phase III Randomized Controlled Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel (or Gemcitabine) Alone or in Combination With Bevacizumab (NSC #704865) Followed by Bevacizumab and Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian, Peritoneal Primary and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[37]	NCT02101775	ICTRP: NCT02101775. A Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial Comparing Gemcitabine Monotherapy to Gemcitabine in Combination With AZD 1775 (MK 1775) in Women With Recurrent, Platinum Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancers [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101775">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101775</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[38]	NCT02446600	ICTRP: NCT02446600. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[39]	NCT01532687	ICTRP: NCT01532687. A Randomized, Double-Blind Phase II, Study of Gemcitabine Alone or in Combination With Pazopanib for Refractory Soft Tissue Sarcoma [online]. Stand: 28.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01532687</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[40]	NCT00649584	ICTRP: NCT00649584. A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Monotherapy and in Combination With Gemcitabine in Patients With Relapsed/Refractory CD30-positive Hematologic Malignancies [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649584">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649584</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[41]	2008-000517-30	ICTRP: 2008-000517-30. A multicentre randomised phase II clinical study of UFT/leucovorin (LV), radiotherapy with or without cetuximab following induction gemcitabine plus capecitabine in patients with locally advanced pancreatic cancer - PERU [online]. Stand: 19.03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000517-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000517-30-GB</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[42]	2006-005104-14	ICTRP: 2006-005104-14. A pilot study to investigate the safety and efficacy of a combined treatment with Gemcitabine and Sulfasalazine in pancreatic ductal adenocarcinoma [online]. Stand: 19.03.2012. URL:	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005104-14-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005104-14-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	
[43]	NCT02352948	ICTRP: NCT02352948. A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). [online]. Stand: 09.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352948">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352948</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[44]	2014-000338-46	ICTRP: 2014-000338-46. A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) - ARCTIC [online]. Stand: 05.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[45]	NCT00293345	ICTRP: NCT00293345. A Phase I Study of a Prolonged Infusion of Triapine in Combination With a Fixed Dose Rate of Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00293345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00293345</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A2
[46]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
<b>EU-CTR</b>			
[47]	2010-021091-28	EU-CTR: 2010-021091-28. A multicenter, randomised, open-label, three-parallel groups, phase 2-3 study to evaluate the efficacy and safety of masitinib with dexamethasone, gemcitabine with dexamethasone and the combination of masitinib, gemcitabine and dexamethasone in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021091-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021091-28</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[48]	2006-003243-23	EU-CTR: 2006-003243-23. A Phase II Study of OXALIPLATIN and GEMCITABINE in Combination with IFOSFAMIDE plus RITUXIMAB (R-GIFOX) as 2nd-line	A1



#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Chemotherapy in Relapsed and Primary Refractory Lymphoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[49]	2005-004519-32	EU-CTR: 2005-004519-32. A randomised controlled pilot study of the efficacy of adding bevacizumab to gemcitabine as neoadjuvant treatment for locally advanced non metastatic pancreatic cancer - Neo-Avastin [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004519-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004519-32</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[50]	2005-004605-29	EU-CTR: 2005-004605-29. A Phase IIIb Study of Tarceva (Erlotinib) in patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004605-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004605-29</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[51]	2011-004146-18	EU-CTR: 2011-004146-18. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) versus gemcitabine, cisplatin and methyl prednisolone (GEM-P) in the first line treatment Of T-cell Lymphoma, a multicentre randomised phase II study [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004146-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004146-18</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[52]	2005-001875-37	EU-CTR: 2005-001875-37. Neo-ESCAPE (Neoadjuvant Extended Sequential Chemotherapy with Adjuvant Postoperative treatment for Epithelial non-mucinous advanced inoperable peritoneal malignancy): a randomised feasibility study of extended chemotherapy with neoadjuvant carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel & gemcitabine versus neoadjuvant gemcitabine and carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[53]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[54]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[55]	2014-000338-46	EU-CTR: 2014-000338-46. A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[56]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[57]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[58]	2010-019255-22	EU-CTR: 2010-019255-22. Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without Iniparib (SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Subjects with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019255-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019255-22</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[59]	2014-004095-31	EU-CTR: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[60]	2012-003126-25	EU-CTR: 2012-003126-25. An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25</a>	<b>A2</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2012-003126-25</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[61]	2016-000084-16	EU-CTR: 2016-000084-16. A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Bladder Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[62]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[63]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[64]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[65]	2008-003389-25	PharmNet.Bund: 2008-003389-25. A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[66]	2006-004628-34	PharmNet.Bund: 2006-004628-34. Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidierten epithelialen Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom HECTOR (Hycamtin plus Carboplatin versus Established Regimens for the Treatment of Ovarian Cancer Relapse) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[67]	2006-000441-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[68]	2010-018849-59	PharmNet.Bund: 2010-018849-59. A randomized phase II trial of standard carboplatin-based chemotherapy with or without panitumumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[69]	2012-004125-24	PharmNet.Bund: 2012-004125-24. A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[70]	2008-001755-22	PharmNet.Bund: 2008-001755-22. Stealth liposomal doxorubicin vs carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer recurrence between six and twelve months after previous platinum based chemotherapy: phase III multicenter randomized studyAmendment 2 title: a phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval in patients with ovarian cancer recurring between 6 and 12 months after previous platinum based chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[71]	2007-001094-29	PharmNet.Bund: 2007-001094-29. Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted TreatmentSUCCESS B-Trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[72]	2010-018850-11	PharmNet.Bund: 2010-018850-11. Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a randomized clinical phase II study - PiCCA Study [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[73]	2007-007633-39	PharmNet.Bund: 2007-007633-39. A Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Of The Efficacy Of MORAb-009 In Combination With Gemcitabine In Patients With Advanced Pancreatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[74]	2015-000905-38	PharmNet.Bund: 2015-000905-38. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 2/3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in the first line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[75]	2011-000272-34	PharmNet.Bund: 2011-000272-34. Phase II study assessing the maintenance treatment with vinflunine after first-line therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[76]	2006-001139-23	PharmNet.Bund: 2006-001139-23. Phase III study of vinflunine plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine in patients with unresectable, locally recurrent or metastatic breast cancer after prior anthracycline-based adjuvant chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[77]	2007-005796-34	PharmNet.Bund: 2007-005796-34. A randomized, double-blind, multicenter phase II trial with gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine plus placebo in patients with chemo-naive advanced or metastatic adenocarcinoma of the biliary tract [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[78]	2005-006098-29	PharmNet.Bund: 2005-006098-29. Prospektiv, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II- Studie zum Vergleich der Wirksamkeit einer Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin und Sorafenib (BAY 43-9006) versus Gemcitabin plus Cisplatin und Plazebo in der Therapie des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinoms [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[79]	2014-000338-46	PharmNet.Bund: 2014-000338-46. A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[80]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[81]	2006-002688-26	PharmNet.Bund: 2006-002688-26. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial Comparing the Efficacy of Gemcitabine, Cisplatin and Sorafenib to Gemcitabine, Cisplatin and Placebo in First-Line Treatment of Patients with Stage IIIb with effusion and stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[82]	2009-016784-11	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[83]	2010-019255-22	PharmNet.Bund: 2010-019255-22. Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without Iniparib(SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Subjects with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[84]	2014-004095-31	PharmNet.Bund: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[85]	2005-004677-20	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[86]	2006-001552-12	PharmNet.Bund: 2006-001552-12. Clinical trial Taxotere Monotherapy:1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[87]	2012-002852-17	PharmNet.Bund: 2012-002852-17. A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus.	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		OBSERVATION FOR UTERUS-LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[88]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED, CHEMOTHERAPY-NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
<b>Eli Lilly and Company</b>			
[89]	JTBF	Lillytrials: JTBF. A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[90]	CBBA	Lillytrials: CBBA. A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[91]	JUAB	Lillytrials: JUAB. A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[92]	JTJL	Lillytrials: JTJL. A Study of Prexasertib (LY2606368) in Combination With Ralimetinib in Participants With Advanced or Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[93]	JVDF	Lillytrials: JVDF. A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[94]	JPBJ	Lillytrials: JPBJ. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[95]	JPCE	Lillytrials: JPCE. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[96]	JFCP	Lillytrials: JFCP. A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Necitumumab (LY3012211) in Participants With Stage IV	<b>A2</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Squamous NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[97]	JFCU	Lillytrials: JFCU. A Study of Necitumumab (LY3012211) and Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[98]	JVDL	Lillytrials: JVDL. A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[99]	JBEF	Lillytrials: JBEF. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[100]	JVDJ	Lillytrials: JVDJ. A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[101]	JVDN	Lillytrials: JVDN. A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Weekly Docetaxel in Participants With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[102]	JPBO	Lillytrials: JPBO. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma that has Spread to the Brain [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[103]	JVCY	Lillytrials: JVCY. A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[104]	B9E-MC-S132	Lillytrials: B9E-MC-S132. Randomized Phase III Trial of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Gemcitabine-Cisplatin in Clinical Early Stages (T2N0, T1-2N1, T3N0, and T3N1) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5qAhoXLBFSya4QwIlykqSQ/1ec8e342b5df020b027b6189bb268d4d/Gemcitabine-B9E-MC-S132.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5qAhoXLBFSya4QwIlykqSQ/1ec8e342b5df020b027b6189bb268d4d/Gemcitabine-B9E-MC-S132.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A1</b>
[105]	B9E-MC-S179	Lillytrials: B9E-MC-S179. Phase II Trial of Gemcitabine-Carboplatin-Paclitaxel as Neo-Adjuvant Chemotherapy for Operable Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand:	<b>A1</b>



#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		12.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1mlt6OqgOIM6qC0yewc6AI/d7a1339656a9be0abbba8974521120f6/Gemcitabine-B9E-MC-S179.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1mlt6OqgOIM6qC0yewc6AI/d7a1339656a9be0abbba8974521120f6/Gemcitabine-B9E-MC-S179.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	
[106]	B9E-MC-S235	Lillytrials: B9E-MC-S235. A Randomized Phase II Trial to Outline the Efficacy of Gemcitabine Containing Regimens (Gemzar/Paclitaxel and Gemzar/Carboplatin) When Used as Preoperative Chemotherapy in Patients With Stage I and II NSCLC [online]. Stand: 07.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3KPCgxXF1xumyea6EUa6Ec6/db4b986bc70935fc04f7e75784931e98/Gemcitabine-B9E-US-S235.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3KPCgxXF1xumyea6EUa6Ec6/db4b986bc70935fc04f7e75784931e98/Gemcitabine-B9E-US-S235.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[107]	B9E-MC-S236	Lillytrials: B9E-MC-S236. A Randomized Phase II Trial to Outline the Efficacy of Gemcitabine Containing Regimens (Gemzar/Cisplatin and Gemzar/Carboplatin) When Used as Preoperative Chemotherapy in Patients With Stage I and II NSCLC [online]. Stand: 07.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5vdBWkCkvY6emsqMCGqO8C/ffc06f3c4115f690f3b4692d38e68b9d/Gemcitabine-B9E-US-S236.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5vdBWkCkvY6emsqMCGqO8C/ffc06f3c4115f690f3b4692d38e68b9d/Gemcitabine-B9E-US-S236.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[108]	B9E-MC-S339	Lillytrials: B9E-MC-S339. A Phase II Trial Of Perioperative Chemotherapy (Gemcitabine And Cisplatin) And Adjuvant Chemoradiotherapy (With Weekly Low-Dose Gemcitabine) In The Treatment Of Nodes Positive NSCLC Patients [online]. Stand: 12.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/fJ6aSARP2wsqumKQO8GMS/8ece6e429d07b336583fb4918b8805c2/Gemcitabine-B9E-MC-S339.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/fJ6aSARP2wsqumKQO8GMS/8ece6e429d07b336583fb4918b8805c2/Gemcitabine-B9E-MC-S339.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[109]	B9E-VI-S314	Lillytrials: B9E-VI-S314. Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin as Neo-Adjuvant Chemotherapy for Operable Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2tZfxD9CY8uMeMqumCYe2i/62c845f1c939ee7d61873f2a8703e501/Gemcitabine-B9E-VI-S314.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2tZfxD9CY8uMeMqumCYe2i/62c845f1c939ee7d61873f2a8703e501/Gemcitabine-B9E-VI-S314.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[110]	B9E-VI-S327	Lillytrials: B9E-VI-S327. Phase 2 Study of Gemcitabine and Cisplatin as Neo-Adjuvant Chemotherapy for Operable Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5fpEQ7SrtuAEKW0eQi6kcE/e7a5bc5bcfa451d90cbbc74647b0b4ab/Gemcitabine-B9E-VI-S327.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5fpEQ7SrtuAEKW0eQi6kcE/e7a5bc5bcfa451d90cbbc74647b0b4ab/Gemcitabine-B9E-VI-S327.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[111]	B9E-AY-S169	Lillytrials: B9E-AY-S169. A Randomised Phase II Trial of Gemcitabine and Either Day 1 or Day 8 Carboplatin for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/30wupJxO6Io2m0kUmoEi4A/8823c79ce19fc41078e8fbb499e57e4c/Gemcitabine-B9E-AY-S169.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/30wupJxO6Io2m0kUmoEi4A/8823c79ce19fc41078e8fbb499e57e4c/Gemcitabine-B9E-AY-S169.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[112]	B9E-EW-E004	Lillytrials: B9E-EW-E004. Gemcitabine (LY188011) - A Phase II Study in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6uDbIzLkxU4EiA">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6uDbIzLkxU4EiA</a>	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">my-AMK4G0/06842287dc9eb8989806b1897500a23e/Gemcitabine-B9E-EW-E004.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	
[113]	B9E-EW-E018	Lillytrials: B9E-EW-E018. Gemcitabine - Difluorodeoxycytidine - A Phase II Study in Patients with Non-small-Cell Lung Cancer (Excluding Large-Cell Lung Cancer) [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5Ht0DsqVMWwAOUgqacEYA/dea0b0bb42cb622cd178aae214d30b7a/Gemcitabine-B9E-EW-E018.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5Ht0DsqVMWwAOUgqacEYA/dea0b0bb42cb622cd178aae214d30b7a/Gemcitabine-B9E-EW-E018.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[114]	B9E-GH-JHSE.	Lillytrials: B9E-GH-JHSE. A Multicenter, Randomized Trial Comparing a Combined Gemcitabine and Cisplatin 3-week Regimen with a 4-week Regimen in Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 05.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/21zWpD9kYYU8WiGCCw62Ac/0dedc950dc66af6bb3acd6f60c48ef8e/Gemcitabine-B9E-GH-JHSE.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/21zWpD9kYYU8WiGCCw62Ac/0dedc950dc66af6bb3acd6f60c48ef8e/Gemcitabine-B9E-GH-JHSE.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[115]	B9E-LA-S350	Lillytrials: B9E-LA-S350. Randomized Phase II Study of Cisplatin with Gemcitabine Administered Either as Short Infusion or at a Fixed Dose Rate in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5srBSAbbAkYc8CMOU-kOEak/95d6179bad0c85d091393fbd15dc8830/Gemcitabine-B9E-LA-S350.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5srBSAbbAkYc8CMOU-kOEak/95d6179bad0c85d091393fbd15dc8830/Gemcitabine-B9E-LA-S350.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[116]	B9E-MC-JHBR	Lillytrials: B9E-MC-JHBR. Randomized Phase 3 Study of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Etoposide Plus Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3RVKMUOWreCwYUyssUQeOy/e5f082d8badc9f1ced7e074e5b5eccf9/Gemcitabine-B9E-MC-JHBR.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3RVKMUOWreCwYUyssUQeOy/e5f082d8badc9f1ced7e074e5b5eccf9/Gemcitabine-B9E-MC-JHBR.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[117]	B9E-MC-JHEX	Lillytrials: B9E-MC-JHEX. Phase 3 Trial of Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6557VgXkIgMyeqKg68OKmG/60580f5c7f4dfebef39456fcae69bdd5/Gemcitabine-B9E-MC-JHEX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6557VgXkIgMyeqKg68OKmG/60580f5c7f4dfebef39456fcae69bdd5/Gemcitabine-B9E-MC-JHEX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[118]	B9E-MC-JHEZ	Lillytrials: B9E-MC-JHEZ. Randomized Phase 2 Study of Gemcitabine Monotherapy Versus Etoposide Plus Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5upALYDQxUuG4Oo6mGCQs/3327f4133331fb3ba419e9031236abba/Gemcitabine-B9E-MC-JHEZ.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5upALYDQxUuG4Oo6mGCQs/3327f4133331fb3ba419e9031236abba/Gemcitabine-B9E-MC-JHEZ.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[119]	B9E-MC-S170	Lillytrials: B9E-MC-S170. A Parallel Randomized Phase 2 Trial Evaluating Standard Versus Continuous Infusion Gemcitabine As First Line Treatment In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 09.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4o0kMI9haMeS08s">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4o0kMI9haMeS08s</a>	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">ecYg2Ko/b4cb739b715a9caa135557b0ace031fb/Gemcitabine-B9E-MC-S170.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	
[120]	B9E-RO-S261	Lillytrials: B9E-RO-S261. Randomized Phase II Trial of Sequential Combination of Gemcitabine Plus Vinorelbine Followed by Gemcitabine Plus Ifosfamide versus Gemcitabine Plus Cisplatin in the Treatment of Chemo-Naïve Patients with Stage III and IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 08.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6KWVIOsrT2MYCYGwck422K/56fcb03f5439c92855089fda90353dba/Gemcitabine-B9E-RO-S261.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6KWVIOsrT2MYCYGwck422K/56fcb03f5439c92855089fda90353dba/Gemcitabine-B9E-RO-S261.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[121]	B9E-US-S009	Lillytrials: B9E-US-S009. A Randomized, Phase III Multicenter Trial of Gemcitabine in Combination with Carboplatin or Paclitaxel versus Paclitaxel plus Carboplatin in Patients with Metastatic (Stage IIIB, IV) Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/32VZw2nAaIAc2suyKagegS/cd82366f42a30efefc9c4770f3d9d44b/Gemcitabine-B9E-US-S009.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/32VZw2nAaIAc2suyKagegS/cd82366f42a30efefc9c4770f3d9d44b/Gemcitabine-B9E-US-S009.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A1
[122]	B9E-US-S334	Lillytrials: B9E-US-S334. Randomized Phase II Trial of Gemcitabine plus Carboplatin as Consolidation Chemotherapy after Two Different Schedules of Gemcitabine Given Concurrently with Radiotherapy in Patients with Stage IIIA or IIIB, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 11.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/64tTtS0dl6kQ6Cgu4EAW8g/2bf064e9e10465d23e75d4e7394f7273/Gemcitabine-B9E-US-S334.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/64tTtS0dl6kQ6Cgu4EAW8g/2bf064e9e10465d23e75d4e7394f7273/Gemcitabine-B9E-US-S334.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[123]	B9E-US-S245	Lillytrials: B9E-US-S245. A Phase III Study of Delayed vs. Immediate Second-line Therapy with Docetaxel after Gemcitabine + Carboplatin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 05.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4oDFPhKxhYU2aM4KG2UCkw/aed6300f0bc15154a72a0b12ab4bf373/Gemcitabine-B9E-US-S245.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4oDFPhKxhYU2aM4KG2UCkw/aed6300f0bc15154a72a0b12ab4bf373/Gemcitabine-B9E-US-S245.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A1
[124]	B9E-JE-FACS	Lillytrials: B9E-JE-FACS. Post-Marketing Clinical Study Of Cisplatin Plus Irinotecan Versus Carboplatin Plus Paclitaxel, Cisplatin Plus Gemcitabine, and Cisplatin Plus Vinorelbine In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2GBO0duSdWEiMmYqAO6kMo/492356542498a0083b9a333a66e3a700/Gemcitabine-B9E-JE-FACS.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2GBO0duSdWEiMmYqAO6kMo/492356542498a0083b9a333a66e3a700/Gemcitabine-B9E-JE-FACS.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[125]	B9E-IT-JHRY	Lillytrials: B9E-IT-JHRY. A Multicenter Phase 2 Study of Gemcitabine-Oxaliplatin Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4YM3cFOLIYUmskiEyili82/43150383cc01b60ae3d70c8c54e6dd45/Gemcitabine-B9E-IT-JHRY.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4YM3cFOLIYUmskiEyili82/43150383cc01b60ae3d70c8c54e6dd45/Gemcitabine-B9E-IT-JHRY.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[126]	B9E-IT-JHSC	Lillytrials: B9E-IT-JHSC. A multicenter randomized phase II	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		study evaluating the feasibility and activity of two different combinations of Docetaxel (RP56976, Taxotere®) and Gemcitabine and of Cisplatin/Gemcitabine followed by Docetaxel as first line therapy for locally advanced unresectable or metastatic non small cell lung cancer [online]. Stand: 08.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2RhDeChhTqgCyk4Q2Qk4W0/6abeea86dfde4e43ae4f5db2cdb7979d/Gemcitabine-B9E-IT-JHSC.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2RhDeChhTqgCyk4Q2Qk4W0/6abeea86dfde4e43ae4f5db2cdb7979d/Gemcitabine-B9E-IT-JHSC.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	
[127]	B9E-MC-JHAX	Lillytrials: B9E-MC-JHAX. Gemcitabine - Difluorodeoxycytidine - Phase II: Weekly X 3 Every 4 Weeks in Patients with Nonsmall-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4u8RXjQp0cYsSqeKuSyOoQ/6b9f5d543a66958a3d137d28e6b8af3a/Gemcitabine-B9E-MC-JHAX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4u8RXjQp0cYsSqeKuSyOoQ/6b9f5d543a66958a3d137d28e6b8af3a/Gemcitabine-B9E-MC-JHAX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	<b>A1</b>
[128]	B9E-US-S358	Lillytrials: B9E-US-S358. A Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine With or Without Carboplatin in Performance Status 2 Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 07.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/451KU7w8TKw42y4aeAcUiY/209552b910366ccafcbdd7b07d1dfb3a/Gemcitabine-B9E-US-S358.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/451KU7w8TKw42y4aeAcUiY/209552b910366ccafcbdd7b07d1dfb3a/Gemcitabine-B9E-US-S358.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A1</b>

Suche nach Paclitaxel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT01077999	Clinicaltrials.gov: NCT01077999. Chemoradiation and Panitumumab for Esophageal Cancer [online]. Stand: 08.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077999</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[2]	NCT02152137	Clinicaltrials.gov: NCT02152137. Inolizzone Dihydrochloride and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152137</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[3]	NCT00014573	Clinicaltrials.gov: NCT00014573. Chemotherapy and Vaccine Therapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation and Interleukin-2 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Brain Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014573">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014573</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[4]	NCT00005647	Clinicaltrials.gov: NCT00005647. SU5416 and Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent, Locally Advanced or Metastatic Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 06.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005647</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2010.	A1
[5]	NCT00017303	Clinicaltrials.gov: NCT00017303. Combination Chemotherapy Plus IM-862 in Treating Patients With Resected Stage III Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017303</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[6]	NCT00603941	Clinicaltrials.gov: NCT00603941. A Phase 1/2 Dose Finding Study of an Experimental New Drug CS7017, an Oral PPAR $\gamma$ Agonist Taken by Mouth Twice Daily in Combination With Paclitaxel Chemotherapy [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603941</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[7]	NCT00570674	Clinicaltrials.gov: NCT00570674. Abraxane in Combination With Carboplatin, Erbitux and IMRT for Locally Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570674</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[8]	NCT00002814	Clinicaltrials.gov: NCT00002814. Combination Chemotherapy for Patients With Brain Cancer [online]. Stand: 10.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002814</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		27.02.2017]. 2011.	
[9]	NCT00025298	Clinicaltrials.gov: NCT00025298. Chemotherapy Plus Radiation Therapy With or Without Amifostine in Treating Patients With Locally Advanced Cancer of the Nasopharynx [online]. Stand: 09.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025298</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[10]	NCT00003944	Clinicaltrials.gov: NCT00003944. Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003944</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[11]	NCT00002717	Clinicaltrials.gov: NCT00002717. Paclitaxel and Cisplatin in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002717</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[12]	NCT00002568	Clinicaltrials.gov: NCT00002568. Combination Chemotherapy With or Without Surgery in Treating Patients With Stage III Ovarian Epithelial Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002568</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[13]	NCT00003385	Clinicaltrials.gov: NCT00003385. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Untreated Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003385</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[14]	NCT00003322	Clinicaltrials.gov: NCT00003322. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Primary Peritoneal or Stage III Epithelial Ovarian Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003322</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[15]	NCT00005026	Clinicaltrials.gov: NCT00005026. Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 05.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005026">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005026</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[16]	NCT00888615	Clinicaltrials.gov: NCT00888615. Elesclomol Sodium and Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888615</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[17]	NCT00814086	Clinicaltrials.gov: NCT00814086. Cisplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814086</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[18]	NCT01294293	Clinicaltrials.gov: NCT01294293. TLR8 Agonist VTX-2337 and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride or Paclitaxel in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 12.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[19]	NCT00060359	Clinicaltrials.gov: NCT00060359. Polyglutamate Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Ovarian Epithelial, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060359</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[20]	NCT00108745	Clinicaltrials.gov: NCT00108745. Paclitaxel, Polyglutamate Paclitaxel, or Observation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108745</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[21]	NCT00004221	Clinicaltrials.gov: NCT00004221. Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III Ovarian Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004221</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[22]	NCT02065687	Clinicaltrials.gov: NCT02065687. Paclitaxel and Carboplatin With or Without Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III, IV, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065687</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[23]	NCT00002819	Clinicaltrials.gov: NCT00002819. Chemotherapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Persistent Ovarian Epithelial Cancer [online]. Stand: 04.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002819</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[24]	NCT00003644	Clinicaltrials.gov: NCT00003644. Carboplatin Plus Paclitaxel With or Without Continued Low-Dose Paclitaxel in Treating Patients With Early-Stage Ovarian Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003644</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[25]	NCT00894569	Clinicaltrials.gov: NCT00894569. Paclitaxel/Carboplatin With or Without Cetuximab in CUP [online]. Stand: 05.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00894569</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2009.	A1
[26]	NCT01504126	Clinicaltrials.gov: NCT01504126. Feasibility Study: Therapeutic Targeting of Stress Factors in Ovarian Cancer Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[27]	NCT00331422	Clinicaltrials.gov: NCT00331422. Carboplatin, Paclitaxel, and Surgery in Treating Patients With Advanced Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 11.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331422</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[28]	NCT00513383	Clinicaltrials.gov: NCT00513383. Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A1
[29]	NCT00022217	Clinicaltrials.gov: NCT00022217. Cisplatin-Epinephrine Injectable Gel Plus Paclitaxel and Carboplatin in Treating Patients With Recurrent Head and Neck Cancer [online]. Stand: 12.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022217</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[30]	NCT02364713	Clinicaltrials.gov: NCT02364713. MV-NIS or Investigator's Choice Chemotherapy in Treating Patients With Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364713</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[31]	NCT00483782	Clinicaltrials.gov: NCT00483782. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483782</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[32]	NCT02012192	Clinicaltrials.gov: NCT02012192. GANNET53: Ganetespib in Metastatic, p53-mutant, Platinum-resistant Ovarian Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012192</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[33]	NCT00004089	Clinicaltrials.gov: NCT00004089. Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Thyroid Cancer [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004089</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[34]	NCT00085358	Clinicaltrials.gov: NCT00085358. Carboplatin and	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared to Docetaxel, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Carcinoma (Cancer) [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	
[35]	NCT00002913	Clinicaltrials.gov: NCT00002913. Paclitaxel, Cisplatin, and Topotecan With or Without Filgrastim in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Epithelial Ovarian Cancer [online]. Stand: 01.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002913</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A1
[36]	NCT00079430	Clinicaltrials.gov: NCT00079430. Paclitaxel, Bevacizumab And Adjuvant Intraperitoneal Carboplatin in Treating Patients Who Had Initial Debulking Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 06.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079430</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[37]	NCT00262847	Clinicaltrials.gov: NCT00262847. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262847</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[38]	NCT01167712	Clinicaltrials.gov: NCT01167712. Paclitaxel and Carboplatin With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167712</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[39]	NCT01440998	Clinicaltrials.gov: NCT01440998. Dasatinib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440998</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[40]	NCT00059787	Clinicaltrials.gov: NCT00059787. Erlotinib Plus Carboplatin and Paclitaxel in Ovarian Carcinoma [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059787</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[41]	NCT01236547	Clinicaltrials.gov: NCT01236547. Intensity-Modulated Radiation Therapy and Paclitaxel With or Without Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236547</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[42]	NCT00565851	Clinicaltrials.gov: NCT00565851. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevac-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		zumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cavity Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	
[43]	NCT00989651	Clinicaltrials.gov: NCT00989651. Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab, and Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989651</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[44]	NCT02446600	Clinicaltrials.gov: NCT02446600. Olaparib or Cediranib Maleate and Olaparib Compared With Standard Platinum-Based Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446600</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[45]	NCT02502266	Clinicaltrials.gov: NCT02502266. Cediranib Maleate and Olaparib or Standard Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502266</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[46]	NCT00951496	Clinicaltrials.gov: NCT00951496. Bevacizumab and Intravenous or Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-III Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[47]	NCT01701349	Clinicaltrials.gov: NCT01701349. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[48]	NCT00507429	Clinicaltrials.gov: NCT00507429. Study of Combretastatin and Paclitaxel/Carboplatin in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 05.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507429">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507429</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[49]	NCT00008138	Clinicaltrials.gov: NCT00008138. S0009 Combination Chemo and Surgery in Stage III or Stage IV Ovarian Cancer [online]. Stand: 12.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008138</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[50]	NCT02122185	Clinicaltrials.gov: NCT02122185. Metformin Hydrochloride and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[51]	NCT00786552	Clinicaltrials.gov: NCT00786552. Pemetrexed + Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Thyroid Cancer [online]. Stand: 01.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[52]	NCT00466960	Clinicaltrials.gov: NCT00466960. Sargramostim and Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Primary Peritoneal Cancer That Did Not Respond to Previous Chemotherapy [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466960</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	A1
[53]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[54]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[55]	NCT02513355	Clinicaltrials.gov: NCT02513355. Endostar Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Multi-center Clinical Research [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[56]	NCT00003294	Clinicaltrials.gov: NCT00003294. Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer [online]. Stand: 03.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	A1
[57]	NCT00936702	Clinicaltrials.gov: NCT00936702. Carboplatin, Paclitaxel, and Everolimus in Treating Patients With Previously Untreated Cancer of Unknown Primary [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936702</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[58]	NCT00005021	Clinicaltrials.gov: NCT00005021. Combination Chemotherapy With or Without Biological Therapy in Treating Patients With Refractory Solid Tumor or Lymphoma [online]. Stand: 07.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005021</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[59]	NCT00563784	Clinicaltrials.gov: NCT00563784. TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[60]	NCT00004057	Clinicaltrials.gov: NCT00004057. Paclitaxel Plus L-778,123 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphomas [online]. Stand: 06.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[61]	NCT00004074	Clinicaltrials.gov: NCT00004074. Interleukin-12 and Trastuzumab in Treating Patients With Cancer That Has High Levels of HER2/Neu [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004074">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004074</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	A2
[62]	NCT00019019	Clinicaltrials.gov: NCT00019019. Carboxamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2012.	A2
[63]	NCT02227940	Clinicaltrials.gov: NCT02227940. Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[64]	NCT01967810	Clinicaltrials.gov: NCT01967810. ANG1005 in Patients With Recurrent High-Grade Glioma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967810</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[65]	NCT02755987	Clinicaltrials.gov: NCT02755987. Expanded Access to ANG1005 for Individual Patients [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755987</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[66]	NCT00575952	Clinicaltrials.gov: NCT00575952. Intraperitoneal Paclitaxel, Doxorubicin Hydrochloride, and Cisplatin in Treating Patients With Stage III-IV Endometrial Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575952</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[67]	NCT02020707	Clinicaltrials.gov: NCT02020707. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery or Gynecological Cancers [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020707</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[68]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[69]	NCT01822496	Clinicaltrials.gov: NCT01822496. Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822496">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01822496</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A8</b>
<b>ICTRP</b>			
[70]	2008-008209-22	ICTRP: 2008-008209-22. Chemoradiation combined with panitumumab followed by surgery for patients with operable esophageal cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[71]	NCT02152137	ICTRP: NCT02152137. A Phase 2 Randomized Study of Efatutazone, an Oral PPAR Agonist, in Combination With Paclitaxel Versus Paclitaxel in Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[72]	JPRN-UMIN000008574	ICTRP: JPRN-UMIN000008574. A prospective clinical study to evaluate the feasibility and safeness of the chemotherapy with weekly paclitaxel administration in cases with anaplastic thyroid cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[73]	2007-005090-65	ICTRP: 2007-005090-65. New therapeutic approaches in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a phase II trial of valproic acid and paclitaxel in solid tumours - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[74]	2008-005221-11	ICTRP: 2008-005221-11. New therapeutic approaches for anaplastic thyroid cancer: assessment of the benefit-risk profile of the combination valproic acid-paclitaxel. - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[75]	NCT00603941	ICTRP: NCT00603941. A Phase 1/2 Dose Finding Study of an Experimental New Drug CS7017, an Oral PPAR $\alpha$ Agonist Taken by Mouth Twice Daily in Combination With Paclitaxel Chemotherapy Administered Every Three Weeks by Venous Infusion by Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[76]	NCT00570674	ICTRP: NCT00570674. A Phase I/II Trial of Abraxane in	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Combination With Carboplatin, Erbitux and Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)for Treatment of Locally Advanced Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00570674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00570674</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[77]	NCT00002814	ICTRP: NCT00002814. A Phase II Trial of Paclitaxel and Topotecan With Filgrastim in Patients With Recurrent or Refractory Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[78]	NCT00025298	ICTRP: NCT00025298. A Feasibility Study Of Primary Chemotherapy Followed By Concomitant Chemoradiation With And Without Amifostine In Patients With Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UNPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[79]	NCT00004221	ICTRP: NCT00004221. A Phase II Trial Using Multiple Cycles of High Dose Sequential Carboplatin, Paclitaxel and Topotecan With Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Support as Initial Chemotherapy in Patients With Optimally Debulked Stage III Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[80]	NCT00060359	ICTRP: NCT00060359. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of CT-2103 and Carboplatin (NSC #214240) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[81]	NCT00108745	ICTRP: NCT00108745. A Randomized Phase III Trial of Maintenance Chemotherapy Comparing 12, Monthly Cycles of Single Agent Paclitaxel or CT-2103 Versus No Treatment Until Documented Relapse in Women With Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Who Achieve a Complete Clinical Response to Primary Platinum/Taxane Chemotherapy [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[82]	NCT00814086	ICTRP: NCT00814086. A Phase I Feasibility Trial IP Cisplatin and IV Paclitaxel on Day 1 Followed by IP Paclitaxel on Day 8 Every 21 Days as Front-Line Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[83]	NCT00888615	ICTRP: NCT00888615. A Phase II Evaluation of Elesclomol Sodium and Weekly Paclitaxel in the Treatment of Recurrent or Persistent Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[84]	NCT01294293	ICTRP: NCT01294293. A Phase I Study of VTX-2337 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD; NSC# 712227) or in Combination With Weekly Paclitaxel (NSC #673089) in Patients With Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[85]	NCT02065687	ICTRP: NCT02065687. A Randomized Phase II/III Study of Paclitaxel/Carboplatin/Metformin (NSC#91485) Versus Paclitaxel/Carboplatin/Placebo as Initial Therapy for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[86]	JPRN-UMIN000008388	ICTRP: JPRN-UMIN000008388. The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388</a> [Zugriff: 02.03.2017]. 2016.	A1
[87]	NCT00514540	ICTRP: NCT00514540. Phase II Study of Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Patients With Anaplastic Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[88]	NCT02364713	ICTRP: NCT02364713. A Randomized Phase II Trial of a Genetically Engineered NIS-Expressing Strain of Measles Virus Versus Investigator's Choice Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[89]	NCT02012192	ICTRP: NCT02012192. A Two-part, Multicentre, International Phase I and II Trial Assessing the Safety and Efficacy of the Hsp90 Inhibitor Ganetespib in Combination With Paclitaxel Weekly in Women With High-grade Serous, High-grade Endometrioid, or Undifferentiated, Platinum-resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[90]	NCT01418001	ICTRP: NCT01418001. A Phase IB/II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		(Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001</a> [Zugriff: 02.03.2017]. 2015.	
[91]	JPRN-UMIN000007074	ICTRP: JPRN-UMIN000007074. Ki67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2 positive breast cancer - a randomized phase 2 trial [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[92]	NCT00002913	ICTRP: NCT00002913. PHASE I STUDY OF PACLITAXEL COMBINED WITH TOPOTECAN AND CISPLATIN AND G-CSF IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN EPITHELIAL MALIGNANCIES [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[93]	NCT00004089	ICTRP: NCT00004089. A Multicenter Phase II Study of Intensified Concomitant Chemoradiotherapy for Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004089</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[94]	NCT00059787	ICTRP: NCT00059787. A PHASE II STUDY OF OSI 774 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH OVARIAN, CANCER OF THE FALLOPIAN TUBE OR PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[95]	NCT00079430	ICTRP: NCT00079430. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of Intraperitoneal Carboplatin (NSC #214240) and Intravenous Paclitaxel (NSC # 673089) and Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and NCI Supplied Intravenous Bevacizumab (NSC #704865) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[96]	NCT00085358	ICTRP: NCT00085358. A Phase I Trial of Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Docetaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin, Intraperitoneal Paclitaxel and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC 704865, IND 7921) in Patients With Previously Untreated Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[97]	NCT00262847	ICTRP: NCT00262847. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[98]	NCT00565851	ICTRP: NCT00565851. A Phase III Randomized Controlled Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel (or Gemcitabine) Alone or in Combination With Bevacizumab (NSC #704865) Followed by Bevacizumab and Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian, Peritoneal Primary and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[99]	NCT00951496	ICTRP: NCT00951496. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab With IV Versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[100]	NCT00989651	ICTRP: NCT00989651. A Phase I Study of Intravenous Carboplatin/Paclitaxel or Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel/Cisplatin in Combination With Continuous or Intermittent/ CTEP-Supplied Agent ABT-888 (NSC #737664) and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC #704865) in Newly Diagnosed Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[101]	NCT01167712	ICTRP: NCT01167712. A Phase III Trial of Every-3-Weeks Paclitaxel Versus Dose Dense Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin With or Without Concurrent and Consolidation Bevacizumab (NSC #704865) in the Treatment of Primary Stage II, III or IV Epithelial Ovarian, Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and ACRIN 6695: Perfusion CT Imaging to Evaluate Treatment Response in Patients Participating in GOG-0262 [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[102]	NCT01236547	ICTRP: NCT01236547. A Randomized Phase II Study of Concurrent Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), Paclitaxel and Pazopanib (NSC 737754)/Placebo, for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<u>36547</u> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	
[103]	NCT01440998	ICTRP: NCT01440998. Pilot and Translational Study of Dasatinib (NSC#732517) Paclitaxel and Carboplatin in Women With Advanced Stage and Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[104]	NCT02446600	ICTRP: NCT02446600. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[105]	NCT02502266	ICTRP: NCT02502266. A Randomized Phase II/III Study of the Combination of Cediranib and Olaparib Compared to Cediranib or Olaparib Alone, or Standard of Care Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (COCOS) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[106]	2007-002846-38	ICTRP: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma - N/A [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	A1
[107]	NCT00507429	ICTRP: NCT00507429. A Phase II/III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combretastatin A-4 Phosphate in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Comparison With Paclitaxel and Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma [FACT] [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[108]	NCT01701349	ICTRP: NCT01701349. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fosbretabulin Tromethamine (CA4P) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Anaplastic Thyroid Carcinoma (FACT2) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701349</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[109]	NCT00916097	ICTRP: NCT00916097. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel Combined With Cisplatin (CDDP) as a Neo-Adjuvant Chemotherapy in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<u>16097</u> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	
[110]	2006-002389-21	ICTRP: 2006-002389-21. A phase I/II study of Docetaxel (Taxotere, TM), Cisplatinum and Capecitabine (Xeloda, TM) (TCX) in patients with advanced oesophago-gastric cancer. - TCX [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	A1
[111]	2008-003174-18	ICTRP: 2008-003174-18. Open-labeled, randomized multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of Paclitaxel/ Carboplatin with and without Cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003174-18-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2014.	A1
[112]	2008-001032-12	ICTRP: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer - PANTHERA [online]. Stand: 06.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	A1
[113]	NCT02122185	ICTRP: NCT02122185. A Randomized Placebo Controlled Phase II Trial of Metformin in Conjunction With Chemotherapy Followed by Metformin Maintenance Therapy in Advanced Stage Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[114]	NCT00786552	ICTRP: NCT00786552. Phase 2 Trial of Pemetrexed (Alimta™) Combined With Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Follicular, Papillary or Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[115]	NCT00466960	ICTRP: NCT00466960. A Phase II Trial of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) With Weekly Protein Bound Paclitaxel (Abraxane™) as Chemotherapy for Platinum-Refractory/Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[116]	JPRN-UMIN000016173	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[117]	JPRN-UMIN000009870	ICTRP: JPRN000009870. Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM for wild and unknown of EGFR/ ALK Non-SQ NSCLC [online]. Stand: 07.2016. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[118]	ACTRN12610000 046000	ICTRP: ACTRN12610000046000. Comparison of effectiveness of Liposomal Cisplatin combined with Paclitaxel versus Cisplatin combined with Paclitaxel in patients with adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma of the lungs. [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2013.	A1
[119]	NCT00932893	ICTRP: NCT00932893. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NscLc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A2
[120]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[121]	IS- RCTN38344105	ICTRP: ISRCTN38344105. National lung matrix trial: multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer [online]. Stand: 06.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A2
[122]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[123]	NCT01828112	ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[124]	NCT02020707	ICTRP: NCT02020707. Targeted Complex Therapy for	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Advanced Melanoma and Gynecologic Cancers: Nab-Paclitaxel (Abraxane)/Bevacizumab Complex (AB-Complex) [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[125]	NCT02775006	ICTRP: NCT02775006. A Randomized Phase III Study of Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib Docetaxel Combination Therapy in Patients With Relapsed EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Wild Type, ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase) Negative Non Squamous Cell Carcinoma. (NVALT 18 Study) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[126]	NCT00575952	ICTRP: NCT00575952. A Phase I Study of IV Doxorubicin Plus Intraperitoneal (IP) Paclitaxel and IV or IP Cisplatin in Endometrial Cancer Patients at High Risk for Peritoneal Failure [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
<b>EU-CTR</b>			
[127]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[128]	2007-005090-65	EU-CTR: 2007-005090-65. New therapeutic approaches in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a phase II trial of valproic acid and paclitaxel in solid tumours [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005090-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005090-65</a> [Zugriff: 02.03.2017]. 0000.	A1
[129]	2008-005221-11	EU-CTR: 2008-005221-11. New therapeutic approaches for anaplastic thyroid cancer: assessment of the benefit-risk profile of the combination valproic acid-paclitaxel [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005221-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005221-11</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[130]	2004-002429-37	EU-CTR: 2004-002329-37. A randomized trial of adjuvant treatment with radiation plus chemotherapy versus radiation alone in high-risk endometrial carcinoma NSGO-EC-9501 Amendment 2 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002329-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002329-37</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[131]	2007-002846-38	EU-CTR: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002846-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002846-38</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[132]	2008-001032-12	EU-CTR: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[133]	2005-001875-37	EU-CTR: 2005-001875-37. Neo-ESCAPE (Neoadjuvant Extended Sequential Chemotherapy with Adjuvant Postoperative treatment for Epithelial non-mucinous advanced inoperable peritoneal malignancy): a randomised feasibility study of extended chemotherapy with neoadjuvant carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel & gemcitabine versus neoadjuvant gemcitabine and carboplatin, then surgery followed by adjuvant paclitaxel. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001875-37</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[134]	2014-002565-30	EU-CTR: 2014-002565-30. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Who Are Current or Former Smokers [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[135]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[136]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[137]	2014-001473-14	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[138]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[139]	2007-001256-39	EU-CTR: 2007-001256-39. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol®/Paraplatin® Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001256-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[140]	2014-002161-30	EU-CTR: 2014-002161-30. A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin® plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[141]	2014-003207-30	EU-CTR: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN -PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[142]	2005-001224-36	EU-CTR: 2005-001223-36. Phase 1, Open Label, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of CP-751,871 in Patients with Advanced Solid Tumours [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001223-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001223-36</a>	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[143]	2014-003208-59	EU-CTR: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
[144]	2014-003206-32	EU-CTR: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
[145]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[146]	2012-004524-38	EU-CTR: 2012-004523-38. 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004523-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004523-38</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[147]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[148]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-">https://www.pharmnet-</a>	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[149]	2007-004574-11	PharmNet.Bund: 2007-004574-11. RANDOMISED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-1008 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN/PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE SUBJECTS WITH METASTATIC OR UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[150]	2011-005189-39	PharmNet.Bund: 2011-005189-39. TH v THL: A phase III randomized study of TH (Paclitaxel and Trastuzumab) versus THL (Paclitaxel, Trastuzumab and Lapatinib) in first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[151]	2015-002714-72	PharmNet.Bund: 2015-002714-72. A randomized phase II study to investigate the addition of PD-L1 antibody MEDI4736 to a taxane-anthracycline containing chemotherapy in triple negative breast cancer.(GeparNuevo) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[152]	2012-002616-22	PharmNet.Bund: 2012-002616-22. CHORINE: Stage IIIC unresectable epithelial ovarian/tubal cancer with partial or completeresponse after 1st line neoadjuvant chemotherapy (3 cycles CBDCA+Paclitaxel): a phase 3prospective randomized study comparing cytoreductive surgery + hyperthermicintraperitoneal chemotherapy (CDDP+Paclitaxel) + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel vscytoreductive surgery alone + 3 cycles CBDCA+Paclitaxel [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[153]	2006-004628-34	PharmNet.Bund: 2006-004628-34. Topotecan plus Carboplatin im Vergleich zur Standardtherapie (Paclitaxel plus Carboplatin oder Gemcitabin plus Carboplatin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin plus Carboplatin) in der Therapie von Patientinnen mit Platin-sensitivem rezidivierten epithelialen Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom oder TubenkarzinomHECTOR (Hycamtin plus Carboplatin versus Established Regimens for the Treatment of Ovarian Cancer Relapse) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[154]	2006-001949-34	PharmNet.Bund: 2006-001949-34. A Phase III Open Label, Randomized Parallel Two-Arm Multi Center Study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated with At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[155]	2005-004009-26	PharmNet.Bund: 2005-004009-26. A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes and Refractory to the Most Recent Chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[156]	2009-014591-21	PharmNet.Bund: 2009-014591-21. A Randomized Phase 3 Study of Tasisulam Administered as an Intravenous Infusion on Day 1 of a 28-Day Cycle vs. Paclitaxel as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Melanoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[157]	2011-005214-11	PharmNet.Bund: 2011-005214-11. Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[158]	2011-004704-38	PharmNet.Bund: 2011-004704-38. Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy (DAFNE study) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[159]	2011-004714-41	PharmNet.Bund: 2011-004714-41. A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[160]	2008-003997-17	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[161]	2007-000124-41	PharmNet.Bund: 2007-000124-41. Phase II study of neoadjuvant epirubicin, cyclophosphamide (EC) + sorafenib followed by paclitaxel (P) + sorafenib in women with previously untreated primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[162]	2004-004880-31	PharmNet.Bund: 2004-004880-31. A multicentre phase I-II study to investigate the combination of bendamustine with weekly paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer [online]. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[163]	2006-005834-19	PharmNet.Bund: 2006-005834-19. A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[164]	2014-000619-14	PharmNet.Bund: 2014-000619-14. A randomized phase III trial comparing two dose-dense, dose-intensified approaches (ETC and PM(Cb)) for neoadjuvant treatment of patients with high-risk early breast cancer (GeparOcto) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[165]	2009-018025-73	PharmNet.Bund: 2009-018025-73. Randomised phase II study of paclitaxel alone versus paclitaxel plus sorafenib in second- or third-line treatment of patients with metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[166]	2006-000564-81	PharmNet.Bund: 2006-000564-81. A randomised, multicentre, open-label, phase III study of neoadjuvantlapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[167]	2008-001755-22	PharmNet.Bund: 2008-001755-22. Stealth liposomal doxorubicin vs carboplatin/paclitaxel in patients with ovarian cancer recurrence between six and twelve months after previous platinum based chemotherapy: phase III multicenter randomized studyAmendment 2 title: a phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval in patients with ovarian cancer recurring between 6 and 12 months after previous platinum based chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[168]	2013-003868-31	PharmNet.Bund: 2013-003868-31. A two-part, multicentre, international phase I and II trial assessing the safety and efficacy of the Hsp90 inhibitor ganetespib in combination with paclitaxel weekly in women with high-grade serous, high-grade endometrioid, or undifferentiated, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[169]	2008-000634-53	PharmNet.Bund: 2008-000634-53. A randomized phase II trial of deforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin in female adult patients with advanced endometrial carcinoma following one line of chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[170]	2011-003576-36	PharmNet.Bund: 2011-003576-36. A Phase II Randomized Open Label Study of MM-121 incombination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone inpatient with Platinum Resistant/Refractory AdvancedOvarian Cancers [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[171]	2011-001965-42	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[172]	2015-000905-38	PharmNet.Bund: 2015-000905-38. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 2/3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in the first line treatment of patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[173]	2012-004018-33	PharmNet.Bund: 2012-004018-33. A Phase II study of the tumour-targeting human F16IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with Merkel cell carcinoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[174]	2006-001139-23	PharmNet.Bund: 2006-001139-23. Phase III study of vinflunine plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine in patients with unresectable, locally recurrent or metastatic breast cancer after prior anthracycline-based adjuvant chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	A1
[175]	2006-005780-26	PharmNet.Bund: 2006-005780-26. Randomized Phase II Multinational Trial to Evaluate the Safety of Two Chemotherapy plus Trastuzumab Regimens as Adjuvant Therapy in Patients with HER2-positive Breast Cancer: Caelyx + Cyclophosphamide + Trastuzumab (C+C+H) or Doxorubicin + Cyclophosphamide (A+C), Each Followed by Paclitaxel + Trastuzumab (T+H) BACH [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[176]	2005-006109-19	PharmNet.Bund: 2005-006109-19. A Phase III Randomized, Controlled Trial of Myocet, Trastuzumab and Paclitaxel versus Trastuzumab and Paclitaxel for First line Therapy of	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Metastatic Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[177]	2007-001421-10	PharmNet.Bund: 2007-001421-10. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of STA-4783 in Combination with Paclitaxel versus Paclitaxel Alone for Treatment of Chemotherapy-Naïve Subjects with Stage IV Metastatic Melanoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[178]	2008-005865-67	PharmNet.Bund: 2008-005865-67. An open-label randomized phase II trial of belinostat (PXD101) in combination with carboplatin and paclitaxel (BelCaP) compared to carboplatin and paclitaxel in patients with previously untreated carcinoma of unknown primary [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[179]	2008-001686-28	PharmNet.Bund: 2008-001686-28. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[180]	2008-001032-12	PharmNet.Bund: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(TM)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[181]	2006-004644-24	PharmNet.Bund: 2006-004644-24. Prospective, open label, multi center phase II clinical trial with neoadjuvant chemotherapy in addition with Sorafenib in patients with primarily advanced ovarian cancer (FIGO IIIC + IV) and ascites (>500ml) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[182]	2012-005846-39	PharmNet.Bund: 2012-005846-39. Phase II, multicenter, open-label, single-arm trial in advanced and relapsed Angiosarcomas, to evaluate the efficacy of pazopanib (Votrient) in combination with standard of care treatment paclitaxel (Evaluation of Votrient in angiosarcoma - EVA) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[183]	2014-002565-30	PharmNet.Bund: 2014-002565-30. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic Chemotherapy for Metastatic or Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Who Are Current or Former Smokers [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[184]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[185]	2006-003784-32	PharmNet.Bund: 2006-003784-32. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of AMG 706 in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[186]	2007-001256-39	PharmNet.Bund: 2007-001256-39. A Randomized, Double-Blind, Parallel, Three Arm, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ipilimumab (BMS-734016) in Combination with Taxol®/Paraplatin® (Paclitaxel/Carboplatin) Compared to Taxol®/Paraplatin® Alone in Previously Untreated Subjects with Lung Cancer- Revised Protocol Number: 05 Incorporates administrative letters 01, 02, 03, 04 and 05; and amendments 03, 05, 06, 07 and 10+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	A1
[187]	2014-005595-28	PharmNet.Bund: 2014-005595-28. Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIB with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[188]	2014-003207-30	PharmNet.Bund: 2014-003207-30. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL - BEVACIZUMAB IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[189]	2014-003208-59	PharmNet.Bund: 2014-003208-59. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN- NAB PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	
[190]	2014-003206-32	PharmNet.Bund: 2014-003206-32. A PHASE III, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAÏVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[191]	2015-001755-72	PharmNet.Bund: 2015-001755-72. Investigating Denosumab as an add-on to neoadjuvant chemotherapy in RANK/L-positive or RANK/L-negative primary breast cancer and two different nab-Paclitaxel schedules in a 2x2 factorial design (GeparX) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[192]	2015-003509-41	PharmNet.Bund: 2015-003509-41. A randomized phase II trial to assess the efficacy of paclitaxel and olaparib in comparison to paclitaxel / carboplatin followed by epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative early breast cancer and Homologous Recombination Deficiency (HRD patients with deleterious BRCA1/2 tumor or germline mutation and/or HRD score high) (GeparOLA) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A1
[193]	2014-002161-30	PharmNet.Bund: 2014-002161-30. A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin® plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2

Suche nach Pemetrexed

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00424242	Clinicaltrials.gov: NCT00424242. Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases [online]. Stand: 04.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[2]	NCT00906282	Clinicaltrials.gov: NCT00906282. Preoperative Pemetrexed and Carboplatin for Select Stage IB, II, and III Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand : 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[3]	NCT00786552	Clinicaltrials.gov: NCT00786552. Pemetrexed + Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Thyroid Cancer (Panthera) [online]. Stand: 01.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	<b>A1</b>
[4]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[5]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[6]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[7]	NCT01313663	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[8]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.206. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	NCT00932893	Clinicaltrials.gov: NCT00932893. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific	<b>A1</b>



#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[10]	NCT01639001	Clinicaltrials.gov: NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 3.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[11]	NCT01154140	Clinicaltrials.gov: NCT01154140. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[12]	NCT01548144	Clinicaltrials.gov: NCT01548144. Pazopanib or Pemetrexed and Crizotinib in Advanced Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548144</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[13]	NCT00470405	Clinicaltrials.gov: NCT00470405. Pemetrexed and Oxaliplatin in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors or Lymphoma [online]. Stand: 04.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	<b>A2</b>
[14]	NCT02604342	Clinicaltrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[15]	NCT01725165	Clinicaltrials.gov: NCT01725165. Study Assessing the Efficacy of Local Consolidative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Induced Oligometastatic Disease [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[16]	NCT00276783	Clinicaltrials.gov: NCT00276783. Pemetrexed Disodium in Treating Patients With Recurrent Malignant Gliomas, Primary CNS Lymphoma, or Brain Metastases [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276783</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[17]	NCT01828112	Clinicaltrials.gov: NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[18]	NCT02134912	Clinicaltrials.gov: NCT02134912. S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[19]	NCT02804646	Clinicaltrials.gov: NCT02804646. Endostar Durative Transfusion Combined With Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[20]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
<b>ICTRP</b>			
[21]	NCT00786552	ICTRP: NCT00786552. Phase 2 Trial of Pemetrexed (Alimta™) Combined With Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Follicular, Papillary or Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[22]	2008-001032-12	ICTRP: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer - PANTHERA [online]. Stand: 26.06.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	<b>A1</b>
[23]	NCT01828099	ICTRP: NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[24]	NCT01639001	ICTRP: NCT01639001. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[25]	NCT01154140	ICTRP: NCT01154140. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus. [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	
[26]	NCT00932893	ICTRP: NCT00932893. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nscle) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[27]	ChiCTR-OPC-16008556	ICTRP: ChiCTR-OPC-16008556. Recombinant human endostatin durative transfusion combined with pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in the first-line treatment of EGFR wild-type or ALK-negative advanced lung adenocarcinoma:open,multi-centre clinical trial [online]. Stand: 30.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[28]	JPRN-UMIN000009256	ICTRP: 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. [online]. Stand: 21.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[29]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[30]	NCT01828112	ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 19.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[31]	NCT02134912	ICTRP: NCT02134912. S1300: A Randomized, Phase II Trial of Crizotinib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Monotherapy in ALK-Positive Non-squamous NSCLC Patients Who Have Progressed Systemically After Previous Clinical Benefit From Crizotinib Monotherapy [online]. Stand: 7.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134912">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134912</a>	<b>A8</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">912</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[32]	NCT02804646	ICTRP: NCT02804646. Recombinant Human Endostatin Durative Transfusion Combined With Pemetrexed Plus Cisplatin or Carboplatin in the First-line Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma With Wild-type EGFR or ALK-negative [online]. Stand: 27.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
<b>EU-CTR</b>			
[33]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[34]	2008-005448-18	EU-CTR: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[35]	2008-001032-12	EU-CTR: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[36]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[37]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[38]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[39]	2014-001436-10	EU-CTR: 2014-001436-10. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[40]	2014-001473-14	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[41]	2015-003694-15	EU-CTR: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[42]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[43]	2013-001237-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[44]	2012-004349-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34</a>	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[45]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[46]	2010-021336-33	EU-CTR: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[47]	2009-012595-27	EU-CTR: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[48]	2009-012504-13	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[49]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[50]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL,	<b>A8</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[51]	2012-005637-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[52]	2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A Phase III, open-label, randomized study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-Pd-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[53]	2015-000449-21	EU-CTR: 2015-000449-21. A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[54]	2014-003929-17	EU-CTR: 2014-003929-17. Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[55]	2016-001806-40	EU-CTR: 2016-001806-40. A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[56]	2012-004391-19	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[57]	2013-004698-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[58]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[59]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[60]	2009-016047-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[61]	2005-005535-10	PharmNet.Bund: 2005-005535-10. A Phase 2 study of ALIMTA in solid tumor patients with stable third-space fluid [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[62]	2006-002818-35	PharmNet.Bund: 2006-002818-35. A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin in the First Line Therapy of Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[63]	2010-020408-31	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	<b>A1</b>
[64]	2009-012001-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-">https://www.pharmnet-</a>	<b>A1</b>



#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[65]	2011-001963-37	PharmNet.Bund: 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 Non-small-cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[66]	2006-003158-12	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[67]	2007-000912-97	PharmNet.Bund: 2007-000912-97. Phase II Trial of Pemetrexed in Second Line Advanced/Metastatic Osteosarcomas [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	A1
[68]	2006-001173-14	PharmNet.Bund: 2006-001173-14. A Randomised Phase 3 Trial of Alimta (pemetrexed) and Carboplatin versus Etoposide and Carboplatin in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[69]	2006-000441-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[70]	2009-011611-21	PharmNet.Bund: 2009-011611-21. Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin and Cetuximab in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[71]	2014-004489-85	PharmNet.Bund: 2014-004489-85. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Amatuximab in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Subjects with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[72]	2008-005448-18	PharmNet.Bund: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[73]	2008-001032-12	PharmNet.Bund: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		(Alimta(TM)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[74]	2005-002911-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[75]	2015-003694-15	PharmNet.Bund: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[76]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[77]	2012-004349-34	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[78]	2008-002155-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[79]	2006-005118-11	PharmNet.Bund: 2006-005118-11. A Phase 2 Study of Pemetrexed versus Pemetrexed + Erlotinib in Second-Line Treatment in Patients with Nonsquamous NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[80]	2006-006698-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff:	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		24.02.2017]. 0000.	
[81]	2006-005306-31	PharmNet.Bund: 2006-005306-31. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemo-naïve Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[82]	2005-003220-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[83]	2009-016784-11	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[84]	2015-001241-84	PharmNet.Bund: 2015-001241-84. A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	A1
[85]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[86]	2010-021336-33	PharmNet.Bund: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[87]	2009-012595-27	PharmNet.Bund: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[88]	2011-002145-35	PharmNet.Bund: 2011-002145-35. SELECT-A: TS stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[89]	2008-006732-35	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[90]	2008-004330-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[91]	2014-003929-17	PharmNet.Bund: 2014-003929-17. Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[92]	2009-012504-13	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[93]	2005-002832-93	PharmNet.Bund: 2005-002832-93. Phase I/II-Studie Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der 2nd line-Therapie bei Patienten mit NSCLC,	<b>A2</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Stadium IIIB und IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[94]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[95]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHERPEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTSWITH STAGE IV NON-SQUAMOUS OR SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[96]	2012-005637-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[97]	2015-000449-21	PharmNet.Bund: 2015-000449-21. A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[98]	2015-003183-36	PharmNet.Bund: 2015-003183-36. A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared with standard treatment (docetaxel or pemetrexed) in HLA-A2 positive patients with locally advanced (IIIB) unsuitable for radiotherapy or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. (OSE2101C301) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[99]	2013-004698-29	PharmNet.Bund: 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	A8

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
<b>Lily Trials</b>			
[100]	H3E-SB-S089	Lillytrials: H3E-SB-S089 Primary Objective (Acute Phase). 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 [online]. Stand: 10.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4jVmamPdhuK4kgYCCiEsQQ/b03d8b9499c71a486b8154d7ea0556b0/Pemetrexed-H3E-SB-S089.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4jVmamPdhuK4kgYCCiEsQQ/b03d8b9499c71a486b8154d7ea0556b0/Pemetrexed-H3E-SB-S089.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A1</b>
[101]	H3E-AA-S037	Lillytrials: H3E-AA-S037. Open-Label Single-Arm Phase 2 Study of ALIMTA in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Had Prior Chemotherapy [online]. Stand: 03.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6swyEgaDfOU4MgkEsyQYQS/8201169cc85a88184f12de3f4019a4a5/Pemetrexed-H3E-AA-S037.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6swyEgaDfOU4MgkEsyQYQS/8201169cc85a88184f12de3f4019a4a5/Pemetrexed-H3E-AA-S037.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	<b>A1</b>
[102]	H3E-BP-0001	Lillytrials: H3E-BP-0001. Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) using a daily × 5 q 21 schedule [online]. Stand: 03.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4FLgaRO2FG28W6SAqac0SO/eb56298107644fa3af2af3f361c201c5/Pemetrexed-H3E-BP-0001.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4FLgaRO2FG28W6SAqac0SO/eb56298107644fa3af2af3f361c201c5/Pemetrexed-H3E-BP-0001.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	<b>A1</b>
[103]	H3E-EW- JMEM	Lillytrials: H3E-EW-JMEM. A Multicenter Phase 2 Randomized Trial of Single-Agent ALIMTA® or ALIMTA with Sequentially Administered GEMZAR® as First-Line Chemotherapy in Elderly Patients or Patients who are not Eligible for Platinum-Based Chemotherapy with Advanced NSCLC [online]. Stand: 12.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2Bqcz26iKgoS0kmi2uc6Ka/e746e820377bd824aaf0ed6ae09943c3/Pemetrexed-H3E-EW-JMEM.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2Bqcz26iKgoS0kmi2uc6Ka/e746e820377bd824aaf0ed6ae09943c3/Pemetrexed-H3E-EW-JMEM.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	<b>A1</b>
[104]	H3E-MC- JMAA.	Lillytrials: H3E-MC-JMAA. A Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) Administered as a Bolus Infusion Every 21 Days [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1uimp5d19KiGucyAaCYQCs/029da23410f881f71bbcdad0dbadf792/Pemetrexed-H3E-MC-JMAA.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1uimp5d19KiGucyAaCYQCs/029da23410f881f71bbcdad0dbadf792/Pemetrexed-H3E-MC-JMAA.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	<b>A1</b>
[105]	H3E-MC-JMBR	Lillytrials: H3E-MC-JMBR. A Phase 2 Trial of Alimta® (Pemetrexed) Administered Intravenously Every 21 Days in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Previous Chemotherapy [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/zSLhJGbOjQsoee0W264oE/6041d8731d35eb3924368084cbcab5ed/Pemetrexed-H3E-MC-JMBR.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/zSLhJGbOjQsoee0W264oE/6041d8731d35eb3924368084cbcab5ed/Pemetrexed-H3E-MC-JMBR.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	<b>A1</b>
[106]	H3E-MC-JMEI	Lillytrials: H3E-MC-JMEI. A Phase 3 Trial of Alimta® (Pemetrexed) vs Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Were Previously Treated with Chemotherapy [online]. Stand:	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2VF67PBH0kewE4GwOyAogA/be59b5b0309f4d7f5fbd2d44131b1d08/Pemetrexed-H3E-MC-JMEI.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2VF67PBH0kewE4GwOyAogA/be59b5b0309f4d7f5fbd2d44131b1d08/Pemetrexed-H3E-MC-JMEI.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	
[107]	H3E-MC-JMEK	Lillytrials: H3E-MC-JMEK. ALIMTA plus Carboplatin or ALIMTA plus Oxaliplatin as Front-line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 09.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3zuIvJ98xGuCoEmGCcAaWm/6365dde954d8b4c4659936fd871fe97f/Pemetrexed-H3E-MC-JMEK.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3zuIvJ98xGuCoEmGCcAaWm/6365dde954d8b4c4659936fd871fe97f/Pemetrexed-H3E-MC-JMEK.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[108]	H3E-MC-JMGX	Lillytrials: H3E-MC-JMGX. A Randomized Phase 3 Study of Two Doses of Alimta in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed a Prior Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 12.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5lGGQWvrO0ia4886OgcU6a/8fed2320c4512abfd71f1c373b76040c/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5lGGQWvrO0ia4886OgcU6a/8fed2320c4512abfd71f1c373b76040c/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[109]	H3E-US-JMEZ	Lillytrials: H3E-US-JMEZ. ALIMTA Plus Carboplatin as Front-Line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 01.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6mTBUTCRgWGaWgSiqKCqkA/7c89938966b00bd3a8c478d97a40246c/Pemetrexed-H3E-US-JMEZ.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6mTBUTCRgWGaWgSiqKCqkA/7c89938966b00bd3a8c478d97a40246c/Pemetrexed-H3E-US-JMEZ.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[110]	H3E-MC-JMAB	Lillytrials: H3E-MC-JMAB. A Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) Administered as a Bolus Given Intravenously Every 7 Days [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1aIip7EXbgGIYCSyMYA6MA/70a3e69e4e74c20e8344e5a1f620555d/Pemetrexed-H3E-MC-JMAB.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1aIip7EXbgGIYCSyMYA6MA/70a3e69e4e74c20e8344e5a1f620555d/Pemetrexed-H3E-MC-JMAB.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	A1
[111]	H3E-MC-JMDB	Lillytrials: H3E-MC-JMDB. A Randomized Phase 3 Trial of ALIMTA® and Cisplatin versus GEMZAR® and Cisplatin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2ef0LYvCukIgUm4gQcG8oQ/03f6285c34f9f1fa788e8a5966e3332c/Pemetrexed-H3E-MC-JMDB.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2ef0LYvCukIgUm4gQcG8oQ/03f6285c34f9f1fa788e8a5966e3332c/Pemetrexed-H3E-MC-JMDB.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A1
[112]	H3E-MC-JMAT	Lillytrials: H3E-MC-JMAT. A Phase 1/2 Dose-Escalating Study of LY231514 and Vinorelbine Administered Every 21 Days in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer. Phase 2 Portion: Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 04.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1MQfuuO8AMISEoQQGwa-ic0/b6db3cd20740c7e80523178f03dd324c/Pemetrexed-H3E-MC-JMAT.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1MQfuuO8AMISEoQQGwa-ic0/b6db3cd20740c7e80523178f03dd324c/Pemetrexed-H3E-MC-JMAT.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A2
[113]	H3E-MC-JMEL	Lillytrials: H3E-MC-JMEL. A Phase II Clinical Trial Evaluating Three Schedules of ALIMTA® Plus Gemcitabine as	A2

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Front-Line Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2AZHxpz4sIUyAgoY6yYAwa/388f2017f54ace8475b052af22d7665d/Pemetrexed-H3E-MC-JMEL.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2AZHxpz4sIUyAgoY6yYAwa/388f2017f54ace8475b052af22d7665d/Pemetrexed-H3E-MC-JMEL.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	
[114]	H3E-US-JMFX	Lillytrials: H3E-US-JMFX. ALIMTA Plus Gemcitabine as Front-Line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Clinical Trial [online]. Stand: 04.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6Ic5wd8nYssU2kWi6QqMQ0/07eb6b596e280ecbf6bf515f2053c372/Pemetrexed-H3E-US-JMFX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6Ic5wd8nYssU2kWi6QqMQ0/07eb6b596e280ecbf6bf515f2053c372/Pemetrexed-H3E-US-JMFX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A2
[115]	H3E-US-JMFY	Lillytrials: H3E-US-JMFY. ALIMTA Plus Gemcitabine as Front-line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Clinical Trial [online]. Stand: 03.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3GwrT3WhiteE82KEW0gUWUg/adbc493c97246ea6b1def1847ae1b788/Pemetrexed-H3E-US-JMFY.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3GwrT3WhiteE82KEW0gUWUg/adbc493c97246ea6b1def1847ae1b788/Pemetrexed-H3E-US-JMFY.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A2
[116]	H3E-US-JMGC	Lillytrials: H3E-US-JMGC. Phase 1/2 Dose-Escalating Study of Biweekly Pemetrexed and Gemcitabine in Patients with Advanced Cancer [online]. Stand: 08.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2i7f0Hu02A2MuugaUQMuGa/717cdf102cfdfa1701144f04f80eb0/Pemetrexed-H3E-US-JMGC.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2i7f0Hu02A2MuugaUQMuGa/717cdf102cfdfa1701144f04f80eb0/Pemetrexed-H3E-US-JMGC.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A2
[117]	CBBA	Eli Lilly and Company. Lillytrials: CBBA. A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A2
[118]	JBEF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JBEF. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[119]	JFCP	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JFCP. A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Necitumumab (LY3012211) in Participants With Stage IV Squamous NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[120]	JFCU	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JFCU. A Study of Necitumumab (LY3012211) and Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A2
[121]	JPBJ	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPBJ. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A2



#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		24.02.2017]. 0000.	
[122]	JPBO	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPBO. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma that has Spread to the Brain [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[123]	JPCE	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPCE. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[124]	JTBF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JTBF. A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A2
[125]	JTJL	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JTJL. A Study of Prexasertib (LY2606368) in Combination With Ralimetinib in Participants With Advanced or Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[126]	JVDF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDF. A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[127]	JVDJ	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDJ. A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[128]	JVDL	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDL. A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[129]	JVDN	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDN. A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Weekly Docetaxel in Participants With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[130]	JUAB	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JUAB. A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[131]	JVCY	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVCY . A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC	A2

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[132]	H3E-MC- JMGXb	Lillytrials: H3E-MC-JMGXb. A Randomized Phase 3 Study of Two Doses of Alimta in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed a Prior Platinum-Containing Chemotherapy: Additional Investigation of Patients Who Have Failed Prior Docetaxel and Platinum-based Chemotherapy [online]. Stand: 10.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6fLQ15OmQwq8smOlism8Y6/b5e9ecaac1ce26d8d3ff779ea668f5f4/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX_b.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6fLQ15OmQwq8smOlism8Y6/b5e9ecaac1ce26d8d3ff779ea668f5f4/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX_b.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A8</b>

Suche nach Vinorelbin

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00462787	Clinicaltrials.gov: NCT00462787. Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462787</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[2]	NCT02352948	Clinicaltrials.gov: NCT02352948. A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (ARCTIC) [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
<b>ICTRP</b>			
[3]	NCT02352948	ICTRP: NCT02352948. A Phase III, Open Label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum Based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC). [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
<b>EU-CTR</b>			
[4]	2004-000480-10	EU-CTR: 2004-000480-10. Pixantrone (BBR 2778) versus Other Chemotherapeutic Agents for Third-line Single Agent Treatment of Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Randomized, Controlled, Phase III Comparative Trial [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[5]	2006-002152-16	EU-CTR: 2006-002152-16. Phase II randomized study of intravenous bevacizumab with sequential versus concurrent oral vinorelbine plus capecitabine in patients with locally advanced or recurrent breast cancer with lymphangitic spread to the chest wall [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002152-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002152-16</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[6]	2014-000338-46	EU-CTR: 2014-000338-46. A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000338-46</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[7]	2013-001237-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[8]	2014-004095-31	EU-CTR: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[9]	2014-003859-61	EU-CTR: 2014-003859-61. Randomized Phase II study comparing single agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer unfit for a platinum-based chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003859-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003859-61</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000	<b>A8</b>
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[10]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[11]	2009-012001-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[12]	2006-000441-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[13]	2014-000338-46	PharmNet.Bund: 2014-000338-46. A Phase III, Open-label, Randomised, Multi-centre, International Study of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, Determined by PD-L1 Expression, Versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB IV) who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum based Chemotherapy Regimen and Do Not Have Known EGFR TK Activating Mutations or ALK Rearrangements (ARCTIC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[14]	2008-002130-30	PharmNet.Bund: 2008-002130-30. Targeted Natural Killer (NK) cell based adoptive immunotherapy for the treatment of patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after radiochemotherapy (RCT) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[15]	2007-001262-32	PharmNet.Bund: 2007-001262-32. Randomized, double-blind phase II study to compare nitroglycerin plus oral vinorelbine plus cisplatin with oral vinorelbine plus cisplatin alone in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[16]	2014-004095-31	PharmNet.Bund: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>

## Suche nach Ceritinib

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT01742286	Clinicaltrials.gov: NCT01742286. Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742286</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.	A1
[2]	NCT02638909	Clinicaltrials.gov: NCT02638909. Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK-Activated Gastrointestinal Malignancies [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638909</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[3]	NCT02645149	Clinicaltrials.gov: NCT02645149. Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[4]	NCT02374489	Clinicaltrials.gov: NCT02374489. A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	A1
[5]	NCT02343679	Clinicaltrials.gov: NCT02343679. Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343679</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[6]	NCT02465528	Clinicaltrials.gov: NCT02465528. Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465528</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[7]	NCT02186821	Clinicaltrials.gov: NCT02186821. Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186821</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[8]	NCT02605746	Clinicaltrials.gov: NCT02605746. Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605746</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[9]	NCT02289144	Clinicaltrials.gov: NCT02289144. Ceritinib (LDK378) in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Thyroid Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289144</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[10]	NCT02729961	Clinicaltrials.gov: NCT02729961. Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[11]	NCT01685138	Clinicaltrials.gov: NCT01685138. LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[12]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[13]	NCT02554591	Clinicaltrials.gov: NCT02554591. Genomic Landscape of Ceritinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554591</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[14]	NCT01772797	Clinicaltrials.gov: NCT01772797. Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772797</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[15]	NCT02292550	Clinicaltrials.gov: NCT02292550. Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A2
[16]	NCT02393625	Clinicaltrials.gov: NCT02393625. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A2
[17]	NCT02422589	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A2
[18]	NCT02227940	Clinicaltrials.gov: NCT02227940. Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[19]	NCT02321501	Clinicaltrials.gov: 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)	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321501</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.	
[20]	NCT02336451	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A8
[21]	NCT02450903	Clinicaltrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A8
[22]	NCT02299505	Clinicaltrials.gov: 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) [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[23]	NCT02584933	Clinicaltrials.gov: NCT02584933. Roll-over Study to Allow Access to Certinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584933</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[24]	NCT01828112	Clinicaltrials.gov: NCT01828112. LDK378 Versus Chemotherapy in ALK Rearranged (ALK Positive) Patients Previously Treated With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828112</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[25]	NCT02276027	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A8
[26]	NCT02513667	Clinicaltrials.gov: NCT02513667. Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513667</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[27]	NCT02780128	Clinicaltrials.gov: NCT02780128. Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[28]	NCT01283516	Clinicaltrials.gov: NCT01283516. A Dose Escala-	A8



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		tion/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.	
[29]	NCT02040870	Clinicaltrials.gov: NCT02040870. LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[30]	NCT01947608	Clinicaltrials.gov: NCT01947608. Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947608</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[31]	NCT01685060	Clinicaltrials.gov: NCT01685060. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A2
[32]	NCT01634763	Clinicaltrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[33]	NCT01964157	Clinicaltrials.gov: NCT01964157. An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964157</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>ICTRP</b>			
[34]	NCT01742286	ICTRP: NCT01742286. 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) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[35]	NCT02343679	ICTRP: NCT02343679. A Phase II Study of the ALK Inhibitor, Ceritinib (LDK378), in Relapsed/Refractory ALK+ Hematologic Malignancies [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[36]	NCT02638909	ICTRP: NCT02638909. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Oral Ceritinib in Adult Patients With ALK and ROS1 Activated Gastrointestinal Malignancies [online]. Stand: 12.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638909">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638909</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[37]	NCT02374489	ICTRP: NCT02374489. A Phase II Trial of LDK378 as the First or Second-line Therapy in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma [online]. Stand: 26.10.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[38]	NCT02186821	ICTRP: NCT02186821. Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module - 7 Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 [online]. Stand: 05.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[39]	NCT02465528	ICTRP: NCT02465528. A Phase II, Open Label, Multi-center, Multi-arm Study of Ceritinib in Patients With Advanced Solid Tumors and Hematological Malignancies Characterized by Genetic Abnormalities of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 02.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465528</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[40]	NCT02289144	ICTRP: NCT02289144. Ceritinib in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer [online]. Stand: 20.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289144</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[41]	NCT02729961	ICTRP: NCT02729961. A Phase I/II Open-Label Dose-Finding Study of Ceritinib Combined With Brentuximab Vedotin for Front-Line Treatment of ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 10.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[42]	JPRN-UMIN000017906	ICTRP: JPRN-UMIN000017906. A phase II, multicenter, single-arm study of Induction therapy with LDK378 followed by surgery in patients with ALK fusion-positive Stage II/III non-small cell lung cancer [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[43]	NCT01685138	ICTRP: NCT01685138. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[44]	NCT01828099	ICTRP: NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">99</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[45]	NCT02554591	ICTRP: NCT02554591. Retrospective Analysis of Genomic Landscape of ALK Positive NSCLC Prior to Ceritinib, and at Disease Progression Following Ceritinib [online]. Stand: 31.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554591">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554591</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[46]	NCT01772797	ICTRP: NCT01772797. A Phase Ib, Open-label, Dose Escalation Study of LDK378 and AUY922 in Patients With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[47]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[48]	NCT02292550	ICTRP: NCT02292550. A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A2
[49]	NCT02393625	ICTRP: NCT02393625. A Multi-center, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Combination Ceritinib (LDK378) and Nivolumab in Adult Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A2
[50]	NCT02422589	ICTRP: NCT02422589. A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam Administered as a Two-drug Cocktail in Patients With ALK-positive Advanced Tumors Including Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A2
[51]	NCT02321501	ICTRP: NCT02321501. A Phase I/Ib Dose Escalation and Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) in Combination With Everolimus in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression [online]. Stand: 9.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[52]	NCT01828112	ICTRP: NCT01828112. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib [online]. Stand: 19.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828112</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[53]	NCT02299505	ICTRP: NCT02299505. A Multi-center, Randomized Open Label Study to Assess the Systemic Exposure, Efficacy, and Safety of 450 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal and 600 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal as Compared With That of 750 mg Ceritinib Taken in the Fasted State in Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 24.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[54]	NCT02336451	ICTRP: NCT02336451. A Phase II, Multi-center, Open-label, Five-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib Treatment for Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges [online]. Stand: 16.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A8
[55]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A8
[56]	2015-001922-40	ICTRP: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. [online]. Stand: 2.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[57]	NCT02513667	ICTRP: NCT02513667. Phase II Trial of Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation in ALK-rearranged Metastatic Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 13.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513667</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[58]	CTRI/2016/09/007291	ICTRP: CTRI/2016/09/007291. A real-world, open-label, multi-center, prospective, non-interventional (observational) study to evaluate the effectiveness and tolerability of ceritinib in Indian patients with ALK positive metastatic non-small cell lung cancer who have progressed or are intolerant to crizotinib. - CON-	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		NECT-CLDK378AIN01 [online]. Stand: 6.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	
[59]	NCT01283516	ICTRP: NCT01283516. A Phase I, Multi-center, Open Label Dose Escalation Study of LDK378, Administered Orally in Adult Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A8
[60]	NCT01634763	ICTRP: NCT01634763. A Phase I, Multicenter, Open-label Dose Escalation Study of LDK378, Administered Orally in Japanese Patients With Tumors Characterized by Genetic Alterations in ALK [online]. Stand: 8.08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[61]	NCT01685060	ICTRP: NCT01685060. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[62]	NCT01947608	ICTRP: NCT01947608. An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of Oral LDK378 in Adult Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by ALK Positivity [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[63]	NCT02040870	ICTRP: NCT02040870. A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib Study Type: Interventional [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
[64]	2014-000578-20	ICTRP: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. Stand: 24.08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000578-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000578-20-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A8
[65]	2014-003032-39	ICTRP: 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 [online]. Stand: 2.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[66]	2015-000814-23	ICTRP: 2015-000814-23. A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [online]. Stand: 16.11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000814-23-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000814-23-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[67]	CTRI2014/12/005250	ICTRP: CTRI2014/12/005250. An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of oral LDK378 in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) characterized by ALK positivity - Expanded Treatment Protocol [online]. Stand: 06.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A8
[68]	NCT02584933	ICTRP: NCT02584933. An Open-label, Multi-center, Phase IV Roll-over Study in Patients With ALK Positive Malignancies Who Have Completed a Novartis-sponsored Ceritinib (LDK378) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Ceritinib [online]. Stand: 22.08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584933</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A8
<b>EU-CTR</b>			
[69]	2012-002074-31	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002074-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002074-31</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[70]	2015-000814-23	EU-CTR: 2015-000814-23. A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[71]	2012-003474-36	EU-CTR: 2012-003474-36. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[72]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[73]	2014-003032-39	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[74]	2014-001326-15	EU-CTR: 2014-001326-15. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[75]	2015-001922-40	EU-CTR: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
[76]	2012-005637-36	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005637-36</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[77]	2014-000578-20	EU-CTR: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
[78]	2012-003432-24	EU-CTR: 2012-003432-24. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[79]	2012-002074-31	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-">https://www.pharmnet-</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[80]	2012-003474-36	PharmNet.Bund: 2012-003474-36. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[81]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[82]	2015-001922-40	PharmNet.Bund: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[83]	2014-000578-20	PharmNet.Bund: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[84]	2012-005637-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
<b>NovartisClinicalTrials</b>			
[85]	CLDK378X2103	NovartisClinicalTrials: CLDK378X2103. Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51190">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51190</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[86]	CLDK378AUS23	NovartisClinicalTrials: CLDK378AUS23. Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) (SIGNATURE) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55209">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55209</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[87]	CLDK378A2407	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2407. Ceritinib Rare	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Indications Study in ALK+ Tumors [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55751">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55751</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	
[88]	CLDK378A2110	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2110. Effect of Hepatic Impairment on LDK378 Pharmacokinetics [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52077">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52077</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[89]	CBYM338E2202	NovartisClinicalTrials: CBYM338E2202. Dose Range Finding Study of Bimagrumab in Sarcopenia [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55558">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55558</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[90]	CZOL446H2337E1	NovartisClinicalTrials: CZOL446H2337E1. 1 Year Open-label Extension to CZOL446H2337 Safety and Efficacy Trial of Zoledronic Acid Twice Yearly in Osteoporotic Children Treated With Glucocorticoids [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51009">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51009</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[91]	CBYM338E2202E1	NovartisClinicalTrials: CBYM338E2202E1. A Randomized Withdrawal Extension Study of Bimagrumab 70, 210, 700 mg in Older Adults With Sarcopenia Previously Participating in the Core Study [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55802">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55802</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[92]	CQVM149B2302	NovartisClinicalTrials: CQVM149B2302. Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55962">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55962</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[93]	CLCZ696BCA02	NovartisClinicalTrials: CLCZ696BCA02. Description of Tolerability of LCZ696 (Sacubitril / Valsartan) in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF) Treated in Real Life Setting (PARASAIL) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56350">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56350</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[94]	CLDK378A2120C	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2120C. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55666">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55666</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[95]	CLEE011X2110C	NovartisClinicalTrials: CLEE011X2110C. Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55470">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55470</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[96]	CPDR001X2101	NovartisClinicalTrials: CPDR001X2101. Phase I/II Study of PDR001 in Patients With Advanced Malignancies [online].	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55631">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55631</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	
[97]	CINC280A2201	NovartisClinicalTrials: CINC280A2201. Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Received One or Two Prior Lines of Therapy [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55674">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55674</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[98]	CLXH254X2101	NovartisClinicalTrials: CLXH254X2101. Phase I Study of LXH254 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring MAPK Pathway Alterations [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56128">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56128</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[99]	CEGF816X2101	NovartisClinicalTrials: CEGF816X2101. A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52073">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52073</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[100]	CPDR001X2103	NovartisClinicalTrials: CPDR001X2103. A Study of PDR001 in Combination With CJM112, EGF816, Ilaris® (Canakinumab) or Mekinist® (Trametinib) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=57155">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=57155</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[101]	CLDK378A2205	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2205. 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 (Ascend-7) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55496">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55496</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[102]	CLDK378A2103	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2103. 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 [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55679">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55679</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[103]	CLDK378A1201	NovartisClinicalTrials: CLDK378A1201. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[104]	CLDK378A2112	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2112. 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) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://esult.nov?studyid=55501">esult.nov?studyid=55501</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	
[105]	CLDK378A2X01B	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2X01B. Roll-over Study to Allow Access to Ceritinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56047">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56047</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[106]	CINC280X2205	NovartisClinicalTrials: CINC280X2205. 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 [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55408">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55408</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[107]	CINC280B2201	NovartisClinicalTrials: CINC280B2201. A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55801">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55801</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[108]	CLDK578X1101	NovartisClinicalTrials: CLDK578X1101. A phase I, multicenter, open-label dose escalation study of LDK378, administered orally in Japanese patients with tumors characterized by genetic alterations in anaplastic lymphoma kinase (ALK) Stand 10.2016 [online]. URL: <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15487">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15487</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8

**Patienten, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen**

*Suche nach Docetaxel*

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00354601	Clinicaltrials.gov: NCT00354601. Docetaxel and Capecitabine in Treating Patients With Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer, Fallopian Tube Cancer, or Peritoneal Cavity Cancer [online]. Stand: 09.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354601</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[2]	NCT02099188	Clinicaltrials.gov: NCT02099188. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Inoperable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099188</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT02099175	Clinicaltrials.gov: NCT02099175. Multidisciplinary Approach for Poor Prognosis Sinonasal Tumors in Operable Patients [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099175</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[4]	NCT00217529	Clinicaltrials.gov: NCT00217529. Erlotinib, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Ovarian Epithelial, Primary Peritoneal Cavity, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 09.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217529</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2010.	<b>A1</b>
[5]	NCT01710176	Clinicaltrials.gov: NCT01710176. Localized High-Risk Soft Tissue Sarcomas Of The Extremities And Trunk Wall In Adults: An Integrating Approach Comprising Standard Vs Histotype-Tailored Neoadjuvant Chemotherapy [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01710176</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[6]	NCT00514540	Clinicaltrials.gov: NCT00514540. Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Anaplastic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514540</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[7]	NCT00707473	Clinicaltrials.gov: NCT00707473. Trial of Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Previously Untreated Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma and/or Poorly Differentiated Carcinoma of the Nasal Cavity and/or Paranasal Sinuses [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707473</a> [Zugriff:	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		21.02.2017]. 2016.	
[8]	NCT01504126	Clinicaltrials.gov: NCT01504126. Feasibility Study: Therapeutic Targeting of Stress Factors in Ovarian Cancer Patients [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504126</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[9]	NCT00513383	Clinicaltrials.gov: NCT00513383. Panitumumab Chemoradiotherapy Chemotherapy for Squamous Cancer of the Head and Neck [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513383</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[10]	NCT01418001	Clinicaltrials.gov: NCT01418001. Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418001</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[11]	NCT00085358	Clinicaltrials.gov: NCT00085358. Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab Compared to Docetaxel, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage II, Stage III, or Stage IV Ovarian Epithelial, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cavity Carcinoma (Cancer) [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085358</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[12]	NCT00565851	Clinicaltrials.gov: NCT00565851. Carboplatin, Paclitaxel and Gemcitabine Hydrochloride With or Without Bevacizumab After Surgery in Treating Patients With Recurrent Ovarian Epithelial Cancer, Primary Peritoneal Cavity Cancer, or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565851</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[13]	NCT00916097	Clinicaltrials.gov: NCT00916097. NPC Study : TAX + CIS Neoadjuvant in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 06.2009. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916097</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2009.	A1
[14]	NCT02122185	Clinicaltrials.gov: NCT02122185. Metformin Hydrochloride and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage III-IV Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122185</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[15]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		21.02.2017]. 2016.	
[16]	NCT00932893	Clinicaltrials.gov: NCT00932893. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[17]	NCT00049296	Clinicaltrials.gov: NCT00049296. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer [online]. Stand: 06.2010. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2010.	A2
[18]	NCT00003406	Clinicaltrials.gov: NCT00003406. Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A2
[19]	NCT00937417	Clinicaltrials.gov: NCT00937417. S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 03.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A2
[20]	NCT02664935	Clinicaltrials.gov: NCT02664935. National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[21]	NCT02604342	Clinicaltrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A8
[22]	NCT02207504	Clinicaltrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[23]	NCT02775006	Clinicaltrials.gov: NCT02775006. Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib-docetaxel in Patients With Relapsed EGFR Wild Type, ALK Negative Non Squamous Cell Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
<b>ICTRP</b>			

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[24]	2008-008209-22	ICTRP: 2008-008209-22. Chemoradiation combined with panitumumab followed by surgery for patients with operable esophageal cancer [online]. Stand: 03.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-008209-22-NL</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[25]	NCT02152137	ICTRP: NCT02152137. A Phase 2 Study of Efatutazone, an Oral PPAR Agonist, In Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02152137</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[26]	JPRN-UMIN000008574	JPRN-UMIN000008574. A prospective clinical study to evaluate the feasibility and safeness of the chemotherapy with weekly paclitaxel administration in cases with anaplastic thyroid cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008574</a> . [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[27]	2007-005090-65	ICTRP: 2007-005090-65. New therapeutic approaches in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a phase II trial of valproic acid and paclitaxel in solid tumours - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005090-65-IT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[28]	2008-005221-11	ICTRP: 2008-005221-11. New therapeutic approaches for anaplastic thyroid cancer: assessment of the benefit-risk profile of the combination valproic acid-paclitaxel. - ND [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005221-11-IT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[29]	NCT00603941	ICTRP: NCT00603941. A Phase 1/2 Dose Finding Study of an Experimental New Drug CS7017, an Oral PPAR? Agonist Taken by Mouth Twice Daily in Combination With Paclitaxel Chemotherapy Administered Every Three Weeks by Venous Infusion by Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603941</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[30]	NCT00002814	ICTRP: NCT00002814. A Phase II Trial of Paclitaxel and Topotecan With Filgrastim in Patients With Recurrent or Refractory Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002814</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[31]	NCT00025298	ICTRP: NCT00025298. A Feasibility Study Of Primary Chemotherapy Followed By Concomitant Chemoradiation With And Without Amifostine In Patients With Locally Advanced Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UNPC) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00025298</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[32]	NCT00004221	ICTRP: NCT00004221. A Phase II Trial Using Multiple Cycles of High Dose Sequential Carboplatin, Paclitaxel and Topotecan With Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Support as Initial Chemotherapy in Patients With Optimally Debulked Stage III Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004221</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[33]	NCT00060359	ICTRP: NCT00060359. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of CT-2103 and Carboplatin (NSC #214240) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 05.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00060359</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[34]	NCT00108745	ICTRP: NCT00108745. A Randomized Phase III Trial of Maintenance Chemotherapy Comparing 12, Monthly Cycles of Single Agent Paclitaxel or CT-2103 Versus No Treatment Until Documented Relapse in Women With Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer Who Achieve a Complete Clinical Response to Primary Platinum/Taxane Chemotherapy [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00108745</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[35]	NCT00814086	ICTRP: NCT00814086. A Phase I Feasibility Trial IP Cisplatin and IV Paclitaxel on Day 1 Followed by IP Paclitaxel on Day 8 Every 21 Days as Front-Line Treatment of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00814086</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[36]	NCT00888615	ICTRP: NCT00888615. A Phase II Evaluation of Elesclomol Sodium and Weekly Paclitaxel in the Treatment of Recurrent or Persistent Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00888615</a> <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888615">http://clinicaltrials.gov/show/NCT00888615</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[37]	NCT01294293	ICTRP: NCT01294293. A Phase I Study of VTX-2337 in Combination With Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD; NSC# 712227) or in Combination With Weekly Paclitaxel (NSC #673089) in Patients With Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01294293</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[38]	NCT02065687	ICTRP: NCT02065687. A Randomized Phase II/III Study of Paclitaxel/Carboplatin/Metformin (NSC#91485) Versus	A1



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Paclitaxel/Carboplatin/Placebo as Initial Therapy for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB, or Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 02.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02065687</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	
[39]	JPRN-UMIN000008388	ICTRP: JPRN-UMIN000008388. The feasibility study of gemcitabine plus docetaxel in advanced uterine leiomyosarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma in Japan. [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008388</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[40]	NCT00514540	ICTRP: NCT00514540. Phase II Study of Carboplatin Plus Docetaxel (Taxotere) in Patients With Anaplastic Prostate Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514540</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[41]	NCT02364713	ICTRP: NCT02364713. A Randomized Phase II Trial of a Genetically Engineered NIS-Expressing Strain of Measles Virus Versus Investigator's Choice Chemotherapy for Patients With Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian, or Peritoneal Cancer [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364713</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[42]	NCT02012192	ICTRP: NCT02012192. A Two-part, Multicentre, International Phase I and II Trial Assessing the Safety and Efficacy of the Hsp90 Inhibitor Ganetespib in Combination With Paclitaxel Weekly in Women With High-grade Serous, High-grade Endometrioid, or Undifferentiated, Platinum-resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012192</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[43]	NCT01418001	ICTRP: NCT01418001. A Phase IB/II Study of Gemcitabine and Docetaxel in Combination With Pazopanib (Gem/Doce/Pzb) for the Neoadjuvant Treatment of Soft Tissue Sarcoma (STS) [online]. Stand: 11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418001</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[44]	JPRN-UMIN000007074	ICTRP: JPRN-UMIN000007074. Ki67 index guided selection of preoperative chemotherapy for HER2 positive breast cancer - a randomized phase 2 trial [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007074</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[45]	NCT00002913	ICTRP: NCT00002913. PHASE I STUDY OF PACLITAXEL COMBINED WITH TOPOTECAN AND CISPLATIN AND G-CSF IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ADVANCED OVARIAN EPITHELIAL MALIGNANCIES [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002913</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[46]	NCT00004089	ICTRP: NCT00004089. A Multicenter Phase II Study of Intensified Concomitant Chemoradiotherapy for Patients With Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004089</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[47]	NCT00059787	ICTRP: NCT00059787. A PHASE II STUDY OF OSI 774 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH OVARIAN, CANCER OF THE FALLOPIAN TUBE OR PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00059787</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[48]	NCT00079430	ICTRP: NCT00079430. A Dose-Escalating Phase I Study With an Expanded Cohort to Assess the Feasibility of Intraperitoneal Carboplatin (NSC #214240) and Intravenous Paclitaxel (NSC # 673089) and Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and NCI Supplied Intravenous Bevacizumab (NSC #704865) in Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079430</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[49]	NCT00085358	ICTRP: NCT00085358. A Phase I Trial of Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Docetaxel, Intraperitoneal Carboplatin and Intraperitoneal Paclitaxel or Intravenous Paclitaxel, Intraperitoneal Carboplatin, Intraperitoneal Paclitaxel and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC 704865, IND 7921) in Patients With Previously Untreated Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00085358</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[50]	NCT00262847	ICTRP: NCT00262847. A Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Plus Placebo Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent Bevacizumab (NSC # 704865) Followed by Placebo, Versus Carboplatin and Paclitaxel Plus Concurrent and Extended Bevacizumab, in Women With Newly Diagnosed, Previously Untreated, Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262847</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[51]	NCT00565851	ICTRP: NCT00565851. A Phase III Randomized Controlled Clinical Trial of Carboplatin and Paclitaxel (or Gemcitabine) Alone or in Combination With Bevacizumab (NSC #704865) Followed by Bevacizumab and Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian, Peritoneal Primary and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00565851</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	
[52]	NCT00951496	ICTRP: NCT00951496. A Phase III Clinical Trial of Bevacizumab With IV Versus IP Chemotherapy in Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Carcinoma [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00951496</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951496">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951496</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[53]	NCT00989651	ICTRP: NCT00989651. A Phase I Study of Intravenous Carboplatin/Paclitaxel or Intravenous and Intraperitoneal Paclitaxel/Cisplatin in Combination With Continuous or Intermittent/ CTEP-Supplied Agent ABT-888 (NSC #737664) and CTEP-Supplied Agent Bevacizumab (NSC #704865) in Newly Diagnosed Patients With Previously Untreated Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00989651</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[54]	NCT01167712	ICTRP: NCT01167712. A Phase III Trial of Every-3-Weeks Paclitaxel Versus Dose Dense Weekly Paclitaxel in Combination With Carboplatin With or Without Concurrent and Consolidation Bevacizumab (NSC #704865) in the Treatment of Primary Stage II, III or IV Epithelial Ovarian, Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and ACRIN 6695: Perfusion CT Imaging to Evaluate Treatment Response in Patients Participating in GOG-0262 [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01167712</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[55]	NCT01236547	ICTRP: NCT01236547. A Randomized Phase II Study of Concurrent Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), Paclitaxel and Pazopanib (NSC 737754)/Placebo, for the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236547</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[56]	NCT01440998	ICTRP: NCT01440998. Pilot and Translational Study of Dasatinib (NSC#732517) Paclitaxel and Carboplatin in Women With Advanced Stage and Recurrent Endometrial Cancer [online]. Stand: 01.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01440998</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016	A1
[57]	NCT02446600	ICTRP: NCT02446600. A Phase III Study Comparing Single-Agent Olaparib or the Combination of Cediranib and Olaparib to Standard Platinum-Based Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446600</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[58]	NCT02502266	ICTRP: NCT02502266. A Randomized Phase II/III Study of the Combination of Cediranib and Olaparib Compared to Cediranib or Olaparib Alone, or Standard of Care Chemotherapy in Women With Recurrent Platinum-Resistant or -Refractory Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (COCOS) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02502266</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
[59]	2006-002389-21	ICTRP: 2006-002389-21. A phase I/II study of Docetaxel (Taxotere, TM), Cisplatinum and Capecitabine (Xeloda, TM) (TCX) in patients with advanced oesophago-gastric cancer. - TCX [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002389-21-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[60]	2007-002846-38	ICTRP: 2007-002846-38. A multicenter, open-label, randomized, phase II/III study to evaluate the safety and efficacy of combretastatin a-4 phosphate in combination with paclitaxel and carboplatin in comparison with paclitaxel and carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma - N/A [online]. Stand: 03.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002846-38-GB</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[61]	NCT00507429	ICTRP: NCT00507429. A Phase II/III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combretastatin A-4 Phosphate in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Comparison With Paclitaxel and Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma [FACT] [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00507429</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[62]	NCT01701349	ICTRP: NCT01701349. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fosbretabulin Tromethamine (CA4P) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Anaplastic Thyroid Carcinoma (FACT2) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01701349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01701349</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[63]	NCT00916097	ICTRP: NCT00916097. A Multicenter Phase II Trial of Docetaxel Combined With Cisplatin (CDDP) as a Neo-Adjuvant Chemotherapy in Patients With Loco Regionally Advanced Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type (UCNT) [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00916097</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[64]	2008-003174-18	ICTRP: 2008-003174-18. Open-labeled, randomized multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of Paclitaxel/ Carboplatin with and without Cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) [online]. Stand: 01.2014. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<u>2008-003174-18-DE</u> [Zugriff: 21.02.2017]. 2014.	
[65]	2008-001032-12	ICTRP: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer - PANTHERA [online]. Stand: 06.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2012.	A1
[66]	NCT02122185	ICTRP: NCT02122185. A Randomized Placebo Controlled Phase II Trial of Metformin in Conjunction With Chemotherapy Followed by Metformin Maintenance Therapy in Advanced Stage Ovarian, Fallopian Tube and primary Peritoneal Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02122185</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[67]	NCT00786552	ICTRP: NCT00786552. Phase 2 Trial of Pemetrexed (Alimta™) Combined With Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Follicular, Papillary or Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[68]	NCT00466960	ICTRP: NCT00466960. A Phase II Trial of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) With Weekly Protein Bound Paclitaxel (Abraxane™) as Chemoimmunotherapy for Platinum-Refractory/Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal and Fallopian Tube Cancer [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00466960</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	A1
[69]	JPRN-UMIN000016173	ICTRP: 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 [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[70]	JPRN-UMIN000009870	ICTRP: 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 [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[71]	ACTRN12610000046000	ICTRP: ACTRN12610000046000. Comparison of effectiveness of Liposomal Cisplatin combined with Paclitaxel versus Cisplatin combined with Paclitaxel in patients with adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma of the lungs. [online]. Stand: 02.2013. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000046000</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2013.	A1
[72]	NCT00932893	ICTRP: NCT00932893. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		(Nslc) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus [online]. Stand: 02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2015.	
[73]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[74]	ISRCTN38344105	ICTRP: ISRCTN38344105. National lung matrix trial: multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A2
[75]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A8
[76]	NCT00575952	ICTRP: NCT00575952. A Phase I Study of IV Doxorubicin Plus Intraperitoneal (IP) Paclitaxel and IV or IP Cisplatin in Endometrial Cancer Patients at High Risk for Peritoneal Failure [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00575952</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[77]	NCT02020707	ICTRP: NCT02020707. Targeted Complex Therapy for Advanced Melanoma and Gynecologic Cancers: Nab-Paclitaxel (Abraxane)/Bevacizumab Complex (AB-Complex) [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2016.	A1
[78]	NCT02775006	ICTRP: NCT02775006. A Randomized Phase III Study of Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib Docetaxel Combination Therapy in Patients With Relapsed EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Wild Type, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) Negative Non Squamous Cell Carcinoma. (NVALT 18 Study) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775006</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 2017.	A1
<b>EU-CTR</b>			
[79]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitax-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		el or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[80]	2006-001657-94	EU-CTR: 2006-001657-94. A randomised adjuvant Phase III Trial of six cycles of docetaxel and hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiotherapy. “AdRad” [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001657-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001657-94</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[81]	2010-020966-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020966-34</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[82]	2007-005722-79	EU-CTR: 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. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005722-79</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[83]	2004-004295-37	EU-CTR: 2004-004295-37. A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[84]	2006-004470-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004470-26</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[85]	2004-001496-20	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001496-20</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[86]	2012-004349-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[87]	2009-012595-27	EU-CTR: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[88]	2014-004095-31	EU-CTR: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non- squamous cell lung cancer, respectively, after platin failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[89]	2009-012504-13	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[90]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[91]	2012-004524-38	EU-CTR: 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	A8



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[92]	2013-004812-24	EU-CTR: 2013-004812-24. A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[93]	2012-004391-19	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[94]	2013-003953-13	EU-CTR: 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 IIb/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[95]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A8
[96]	2016-001806-40	EU-CTR: 2016-001806-40. A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[97]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[98]	2012-000966-40	PharmNet.Bund: 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	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[FR(++)] Second Line NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[99]	2006-001552-12	PharmNet.Bund: 2006-001552-12. Clinical trial Taxotere Monotherapy: 1st-line Docetaxel versus Gemcitabine monotherapy with defined 2nd-line containing platinum when PD occurs, in patients with metastatic non small cell lung cancer; a randomized, phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[100]	2008-002309-38	PharmNet.Bund: 2008-002309-38. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[101]	2010-024111-13	PharmNet.Bund: 2010-024111-13. Explorative trial to investigate catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric adenocarcinomas prior to gastrectomy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[102]	2011-005214-11	PharmNet.Bund: 2011-005214-11. Neo- / adjuvant phase III trial to compare intense dose-dense chemotherapy to tailored dose-dense chemotherapy in patients with high-risk early breast cancer (GAIN-2 trial) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[103]	2007-005349-39	PharmNet.Bund: 2007-005349-39. Dose-finding of a fixed dose XM22 in patients with breast cancer receiving 4 cycles of chemotherapy versus 6 mg Neulasta® [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[104]	2005-003275-20	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[105]	2005-002738-36	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[106]	2006-005766-39	PharmNet.Bund: 2006-005766-39. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 2 Study of a Human Monoclonal Antibody to Human αV Integrins (CNTO 95) in	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Combination With Docetaxel and Prednisone for the First-Line Treatment of Subjects With Metastatic Hormone Refractory prostate Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[107]	2010-019347-18	PharmNet.Bund: 2010-019347-18. Randomized Phase II Study of two different Regimens of TPF Induction Chemotherapy Regimen followed by Radiation Therapy plus cetuximab (TPF-CET-HART) vs. HART and Cisplatin, 5-FU (PF-HART) in Patients with Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[108]	2005-001602-76	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[109]	2006-001949-34	PharmNet.Bund: 2006-001949-34. A Phase III Open Label, Randomized Parallel Two-Arm Multi Center Study of E7389 versus 'Treatment of Physician's Choice' in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, Previously Treated with At Least Two and a Maximum of Five Prior Chemotherapy Regimens, Including an Anthracycline and a Taxane [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[110]	2005-004009-26	PharmNet.Bund: 2005-004009-26. A Phase III Open Label, Randomized Two-Parallel-Arm Multicenter Study of E7389 versus Capecitabine in Patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Anthracyclines and Taxanes and Refractory to the Most Recent Chemotherapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[111]	2014-003655-66	PharmNet.Bund: 2014-003655-66. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Unresectable or Metastatic Urothelial Carcinoma Who Progressed on or after Platinum-Based Therapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[112]	2008-001727-65	PharmNet.Bund: 2008-001727-65. A Multicenter, Multinational, Randomized, Double-Blind, Phase III Study of IMC-1121B Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Previously Untreated Patients with HER2-Negative, Unresectable, Locally-Recurrent or Metastatic Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-">https://www.pharmnet-</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="http://bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[113]	2006-004189-14	PharmNet.Bund: 2006-004189-14. Randomized phase II feasibility study of Cetuximab combined with 4 cycles of TPF followed by platinum based chemo-radiation strategies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[114]	2005-002625-31	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[115]	2008-003997-17	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[116]	2006-005834-19	PharmNet.Bund: 2006-005834-19. A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[117]	2004-004880-31	PharmNet.Bund: 2004-004880-31. A multicentre phase I-II study to investigate the combination of bendamustine with weekly paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[118]	2010-019752-50	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[119]	2008-002819-40	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="#">pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[120]	2007-005182-35	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[121]	2007-000394-36	PharmNet.Bund: 2007-000394-36. A Phase III randomised, multicentre, double-blind, therapeutic equivalence study of biosimilar G-CSF (PLIVA/Mayne filgrastim) versus Neupogen (filgrastim-Amgen) in subjects receiving doxorubicin and docetaxel as a combination chemotherapy regimen for breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[122]	2007-001094-29	PharmNet.Bund: 2007-001094-29. Simultaneous Study of Gemcitabine-Docetaxel Combination adjuvant treatment, as well as Biological Targeted TreatmentSUCCESS B-Trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[123]	2014-002695-86	PharmNet.Bund: 2014-002695-86. PETRARCA / FLOT6FLOT vs. FLOT/Herceptin/Perjeta for perioperative therapy of adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction expressing HER-2A phase II/III trial of the AIO [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[124]	2014-002665-30	PharmNet.Bund: 2014-002665-30. Effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of AIO/CAO-V/CAOGI [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[125]	2011-001965-42	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[126]	2006-004693-27	PharmNet.Bund: 2006-004693-27. A RANDOMISED, PHASE 3 STUDY OF DOCETAXEL IN COMBINATION WITH SUNTINIB VERSUS DOCETAXEL IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADVANCED BREAST	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		CANCER PATIENTS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	
[127]	2011-005081-38	PharmNet.Bund: 2011-005081-38. Phase III study of IV vinflunine in combination with methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck previously treated with platinum-based chemotherapy (study L00070 IN 309 F0) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[128]	2011-001507-13	PharmNet.Bund: 2011-001507-13. Multicenter, explorative phase II study of perioperative 5-FU, leucovorin, docetaxel, and oxaliplatin (FLOT) in combination with Trastuzumab in patients with HER2-positive, locally advanced resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or stomach (HerFLOT) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[129]	2006-004504-39	PharmNet.Bund: 2006-004504-39. Multizentrische Phase II-Studie mit Docetaxel, Oxaliplatin und Capecitabin (TEX) bei Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Magenkarzinom [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[130]	2004-002203-32	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[131]	2005-005464-92	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[132]	2007-000323-17	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[133]	2007-002331-89	PharmNet.Bund: 2007-002331-89. Randomisierte Phase II	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Studie zur Therapieoptimierung der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms mit Docetaxel + Prednison versus Docetaxel + Prednison + low dose Cyclophosphamid [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	
[134]	2008-001090-15	PharmNet.Bund: 2008-001090-15. Randomized, double-blind Phase II study of Docetaxel + Sorafenib (Nexavar®) versus Docetaxel + Placebo in First-Line treatment of patients with HER2-negative, metastatic breast cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[135]	2004-001496-20	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[136]	2009-013331-37	PharmNet.Bund: 2009-013331-37. GALADON - Molecular Imaging Response Assessment of Bevacizumab+Docetaxel as Neoadjuvant Chemotherapy in Primary Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[137]	2012-004349-34	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[138]	2005-003220-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[139]	2008-005433-30	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[140]	2009-012595-27	PharmNet.Bund: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
[141]	2014-005595-28	PharmNet.Bund: 2014-005595-28. Induction therapy with gefitinib followed by taxane platinum chemotherapy and intercalated gefitinib in NSCLC stages II-IIIb with activating EGFR mutation - A single arm Phase II trial [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[142]	2013-004371-12	PharmNet.Bund: 2013-004371-12. Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind, Multi-Center, Two-Part Study of Patritumab (U3-1287) in Combination with Erlotinib in EGFR Wild-type Subjects with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Progressed on at Least One Prior Systemic Therapy [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[143]	2009-012504-13	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[144]	2005-002832-93	PharmNet.Bund: 2005-002832-93. Phase I/II-Studie Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der 2nd line-Therapie bei Patienten mit NSCLC, Stadium IIIB und IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2
[145]	2014-004095-31	PharmNet.Bund: 2014-004095-31. A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib in patients with squamous cell lung cancer and non-squamous cell lung cancer, respectively, after platinum failure (ModuLung) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A2



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[146]	2005-004677-20	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[147]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[148]	2013-004812-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8 (terminated)</b>
[149]	2012-004391-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[150]	2013-003953-13	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[151]	2012-002852-17	PharmNet.Bund: 2012-002852-17. A PHASE III RANDOMIZED TRIAL OF GEMCITABINE (NSC# 613327) PLUS DOCETAXEL FOLLOWED BY DOXORUBICIN Versus. OBSERVATION FOR UTERUS-LIMITED, HIGH GRADE UTERINE LEIOMYOSARCOMA [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[152]	2015-003183-36	PharmNet.Bund: 2015-003183-36. A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared with standard treatment (docetaxel or pemetrexed) in HLA-A2 positive patients with locally advanced (IIIB) unsuitable for radiotherapy or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. (OSE2101C301) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zu-	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		griff: 21.02.2017]. 0000.	
[153]	2015-003118-26	PharmNet.Bund: 2015-003118-26. RAMSES / FLOT7 Perioperative RAMucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for reSEctable eSophaogastric adenocarcinoma RAMSES - a phase II/III trial of the AIO [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 21.02.2017]. 0000.	A1
<b>Sanofi-Register</b>			
[154]	DOCET_L_05158	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_05158. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy using IMRT (with SPECT-CT to define functional lung volume and PET to define GTV) and docetaxel-cisplatin followed by adjuvant chemotherapy for inoperable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) (C-CRISP) [online]. Stand: 04.2015. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/docet_l_05158_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/docet_l_05158_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2015.	A1
[155]	XRP6976B_6020	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_6020. Phase II Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Weekly Docetaxel and Four Weekly Carboplatin Therapy in the First-line Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CARBO-TAX) [online]. Stand: 07.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_6020_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_6020_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2010.	A2
[156]	DOCET_L_00730	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_00730. Multicenter Evaluation of Docetaxel, Gemcitabine, and Bevacizumab Combination Followed by Bevacizumab Alone in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5">http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2010.	A2
[157]	DOCOX_L_00716	Sanofi Clinical Study Results: DOCOX_L_00716. Docetaxel & Oxaliplatin in Combination With Bevacizumab as First-Line Treatment in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 10.2011. URL: <a href="http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5">http://en.sanofi.com/rd/clinical_trials/our_commitments/clinical_study_results_pharma.aspx#para_5</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2011.	A2
[158]	TAX_ES1_209	Sanofi Clinical Study Results: TAX_ES1_209. Randomized phase II study of concomitant treatment (radiotherapy and carboplatindocetaxel) followed by docetaxel-gemcitabine versus docetaxel-gemcitabine followed by concomitant treatment (radiotherapy and carboplatin-docetaxel), for stage IIIB or IIIA nonsmall cell lung cancer [online]. Stand: 09.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_209_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_209_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A2
[159]	XRP6976B_2501	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2501. A multicenter randomized phase II study evaluating the feasibility and activity of two different combinations of Docetaxel	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		(RP56976, Taxotere®) and Gemcitabine and of Cisplatin/Gemcitabine followed by Docetaxel as first line therapy for locally advanced unresectable or metastatic non small cell lung cancer. [online]. Stand: 03.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2501_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2501_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	
[160]	XRP6976B_2503	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2503. A PHASE II STUDY OF COMBINATION OF IRINOTECAN AND CISPLATIN IN DOCETAXEL/CISPLATIN-RESPONSIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. Stand: 02.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2503_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2503_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A8</b>
[161]	XRP6976B_2505	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2505. A two arm phase II study comparing docetaxel/cisplatin induction therapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel/cisplatin in patients with locally advanced unresectable NSCLC (stage IIIA-multiple cN2 or IIIB); XRP6976B/2505 (PULMONART) [online]. Stand: 12.2009. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2505_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2505_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2009.	<b>A1</b>
[162]	XRP6976B_2506	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2506. Randomized phase II trial of two sequential schedules of docetaxel and cisplatin followed by gemcitabine in patients with advanced non-small-cell lung cancer (ADVANCED) [online]. Stand: 03.2009. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2506_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2506_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2009.	<b>A2</b>
[163]	XRP6976B_2507	Sanofi Clinical Study Results: XRP6976B_2507. A two-arm phase II study assessing docetaxel/cisplatin induction therapy followed by concurrent chemoradiotherapy or concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation docetaxel/cisplatin in patients with locally advanced unresectable NSCLC (stage IIIA-multiple cN2 or IIIB) [online]. Stand: 09.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2507_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/XRP6976B_2507_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A8</b>
[164]	TAX-ES1_302	Sanofi Clinical Study Results: TAX_ES1_302. Open-label, cooperative, randomized, multicenter phase III study on the use of cisplatin resistant genotype (ERCC1 over-expression) in tumor RNA to customize chemotherapy in Stage IV-IIIB (malignant pleural effusion) non-small cell lung cancer patients [online]. Stand: 07.2008. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_302_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_ES1_302_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008	<b>A1</b>
[165]	TAX_AT1_203	Sanofi Clinical Study Results: TAX_AT1_203. Docetaxel in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 09.2010. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_AT1_203_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/TAX_AT1_203_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2010.	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[166]	DOCET_L_04827	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_04827. Randomized, Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Docetaxel (60 mg/m <sup>2</sup> ) Maintenance Treatment vs. Best Supportive Care Following First Line Chemotherapy with Different Doses of Docetaxel (75/60 mg/m <sup>2</sup> ) in combination with Cisplatin in Patients with Local Advanced or Metastatic (Stage IIIB/IV) Non-Small Cell Lung Cancer (TFINE) [online]. Stand: 11.2013. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04827_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04827_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2013.	<b>A1</b>
[167]	DOCET_L_04775	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_04775. A Clinical Trial of Patients With Solid Tumours Receiving Granulocyte Colony Stimulating Factor as Primary Prophylaxis for Chemotherapy-induced Neutropenia, in a Docetaxel Based Regimen (Grano-Tax) [online]. Stand: 08.2013. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04775_summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/DOCET_L_04775_summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2013	<b>A2</b>
[168]	DOCET_L_06445	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_06445. Study to Evaluate the Response Rate to Therapy With Docetaxel and Cisplatin in Unresectable Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck (DECIDE) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="http://en.sanofi.com/img/content/study/docetl06445-summary.pdf">http://en.sanofi.com/img/content/study/docetl06445-summary.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[169]	DOCET_L_00714	Sanofi Clinical Study Results: DOCET_L_00714. Safety & Efficacy of Three Docetaxel-Based Chemotherapy Regimens Plus Bevacizumab With or Without Trastuzumab for Adjuvant Treatment of Patients With Breast Cancer [online]. Stand: 08.2012. URL: <a href="http://en.sanofi.com/Innovation/clinical-trials-and-results/our_commitments/clinical-study-results-pharmal-letter-d.aspx">http://en.sanofi.com/Innovation/clinical-trials-and-results/our_commitments/clinical-study-results-pharmal-letter-d.aspx</a> [Zugriff: 06.03.2017]. 2012.	<b>A1</b>

## Suche nach Pemetrexed

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT00424242	Clinicaltrials.gov: NCT00424242. Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases [online]. Stand: 04.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[2]	NCT00906282	Clinicaltrials.gov: NCT00906282. Preoperative Pemetrexed and Carboplatin for Select Stage IB, II, and III Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand : 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[3]	NCT00786552	Clinicaltrials.gov: NCT00786552. Pemetrexed + Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Thyroid Cancer (Panthera) [online]. Stand: 01.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786552</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	<b>A1</b>
[4]	NCT02542293	Clinicaltrials.gov: NCT02542293. Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[5]	NCT02453282	Clinicaltrials.gov: NCT02453282. Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[6]	NCT02701231	Clinicaltrials.gov: NCT02701231. Low-frequency Rotating Magnetic System Combined With Systemic Anti-tumor Therapy for Advanced Lung Cancer [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02701231</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[7]	NCT01313663	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 10.2014. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313663</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2014.	<b>A1</b>
[8]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.206. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	NCT00932893	Clinicaltrials.gov: NCT00932893. An Investigational Drug, PF-02341066 Is Being Studied Versus Standard Of Care In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With A Specific	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Gene Profile Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932893</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[10]	NCT01639001	Clinicaltrials.gov: NCT01639001. A Study Of Crizotinib Versus Chemotherapy In Previously Untreated ALK Positive East Asian Non-Small Cell Lung Cancer Patients [online]. Stand: 3.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639001</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[11]	NCT01154140	Clinicaltrials.gov: NCT01154140. A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014) [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154140</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[12]	NCT01548144	Clinicaltrials.gov: NCT01548144. Pazopanib or Pemetrexed and Crizotinib in Advanced Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01548144</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[13]	NCT00470405	Clinicaltrials.gov: NCT00470405. Pemetrexed and Oxaliplatin in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors or Lymphoma [online]. Stand: 04.2011. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2011.	<b>A2</b>
[14]	NCT02604342	Clinicaltrials.gov: NCT02604342. Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604342</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[15]	NCT01725165	Clinicaltrials.gov: NCT01725165. Study Assessing the Efficacy of Local Consolidative Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Induced Oligometastatic Disease [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725165</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[16]	NCT00276783	Clinicaltrials.gov: NCT00276783. Pemetrexed Disodium in Treating Patients With Recurrent Malignant Gliomas, Primary CNS Lymphoma, or Brain Metastases [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276783</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[17]	NCT02134912	Clinicaltrials.gov: NCT02134912. S1300: Pemetrexed Disodium With or Without Crizotinib in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After Crizotinib [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134912</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[18]	NCT02804646	Clinicaltrials.gov: NCT02804646. Endostar Durative Transfusion Combined With Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
[19]	NCT03003962	Clinicaltrials.gov: NCT03003962. A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>ICTRP</b>			
[20]	NCT00786552	ICTRP: NCT00786552. Phase 2 Trial of Pemetrexed (Alimta™) Combined With Paclitaxel in Patients With Recurrent/Advanced Follicular, Papillary or Anaplastic Thyroid Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00786552</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[21]	2008-001032-12	ICTRP: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer - PANTHERA [online]. Stand: 26.06.2012. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001032-12-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2012.	A1
[22]	NCT01828099	ICTRP: NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[23]	NCT01639001	ICTRP: NCT01639001. Phase 3, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01639001</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[24]	NCT01154140	ICTRP: NCT01154140. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated Patients With Non-squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus. [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01154140</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[25]	NCT00932893	ICTRP: NCT00932893. Phase 3, Randomized, Open-label Study Of The Efficacy And Safety Of Pf-02341066 Versus	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Standard Of Care Chemotherapy (Pemetrexed Or Docetaxel) In Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (Nscle) Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (Alk) Gene Locus [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932893</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	
[26]	ChiCTR-OPC-16008556	ICTRP: ChiCTR-OPC-16008556. Recombinant human endostatin durative transfusion combined with pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in the first-line treatment of EGFR wild-type or ALK-negative advanced lung adenocarcinoma:open,multi-centre clinical trial [online]. Stand: 30.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[27]	JPRN-UMIN000009256	ICTRP: 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. [online]. Stand: 21.07.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009256</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[28]	2015-000634-29	ICTRP: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. Stand: 12.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000634-29-PT</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[29]	NCT02134912	ICTRP: NCT02134912. S1300: A Randomized, Phase II Trial of Crizotinib Plus Pemetrexed Versus Pemetrexed Monotherapy in ALK-Positive Non-squamous NSCLC Patients Who Have Progressed Systemically After Previous Clinical Benefit From Crizotinib Monotherapy [online]. Stand: 7.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134912">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134912</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A8</b>
[30]	NCT02804646	ICTRP: NCT02804646. Recombinant Human Endostatin Durative Transfusion Combined With Pemetrexed Plus Cisplatin or Carboplatin in the First-line Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma With Wild-type EGFR or ALK-negative [online]. Stand: 27.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02804646</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
<b>EU-CTR</b>			
[31]	2010-022229-13	EU-CTR: 2010-022229-13. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy naïve	<b>A1</b>



#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Subjects with Stage IV Adenocarcinoma of the Lung with Wild Type EGFR [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[32]	2008-005448-18	EU-CTR: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005448-18</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[33]	2008-001032-12	EU-CTR: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta™) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[34]	2015-002197-21	EU-CTR: 2015-002197-21. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002197-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[35]	2015-001279-39	EU-CTR: 2015-001279-39. A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy or MEDI4736 Monotherapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (MYSTIC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001279-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[36]	2014-003630-23	EU-CTR: 2014-003630-23. An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[37]	2014-001436-10	EU-CTR: 2014-001436-10. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a>	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		[Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[38]	2014-001473-14	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[39]	2015-003694-15	EU-CTR: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[40]	2014-000323-25	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[41]	2013-001237-41	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[42]	2012-004349-34	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[43]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[44]	2010-021336-33	EU-CTR: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021336-33</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[45]	2009-012595-27	EU-CTR: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[46]	2009-012504-13	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[47]	2015-000634-29	EU-CTR: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[48]	2014-003083-21	EU-CTR: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[49]	2015-003605-42	EU-CTR: 2015-003605-42. A Study of Atezolizumab (MPDL3280A, Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed Compared with Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed in Patients who are Chemotherapy-Naive and have Stage IV Non-Squamous Non-	<b>A1</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[50]	2015-000449-21	EU-CTR: 2015-000449-21. A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[51]	2014-003929-17	EU-CTR: 2014-003929-17. Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[52]	2016-001806-40	EU-CTR: 2016-001806-40. A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[53]	2012-004391-19	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
[54]	2013-004698-29	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8 (terminated)
[55]	2012-001440-22	EU-CTR: 2012-001440-22. A Phase Ii Trial on Non-Small-Cell Lung Cancer Stem Cells Sensitivity Assay (Lucas) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A8
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[56]	2009-014563-39	PharmNet.Bund: 2009-014563-39. Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff:	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		24.02.2017]. 0000.	
[57]	2009-016047-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[58]	2005-005535-10	PharmNet.Bund: 2005-005535-10. A Phase 2 study of ALIMTA in solid tumor patients with stable third-space fluid [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[59]	2006-002818-35	PharmNet.Bund: 2006-002818-35. A Randomized Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin or Carboplatin in the First Line Therapy of Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[60]	2010-020408-31	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	<b>A1</b>
[61]	2009-012001-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[62]	2011-001963-37	PharmNet.Bund: 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 Non-small-cell lung cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[63]	2006-003158-12	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[64]	2007-000912-97	PharmNet.Bund: 2007-000912-97. Phase II Trial of Pemetrexed in Second Line Advanced/Metastatic Osteosarcomas [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[65]	2006-001173-14	PharmNet.Bund: 2006-001173-14. A Randomised Phase 3 Trial	<b>A1</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		of Alimta (pemetrexed) and Carboplatin versus Etoposide and Carboplatin in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	
[66]	2006-000441-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 23.03.2017]. 0000.	A1
[67]	2009-011611-21	PharmNet.Bund: 2009-011611-21. Phase 2 Study of Pemetrexed in Combination with Cisplatin and Cetuximab in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[68]	2014-004489-85	PharmNet.Bund: 2014-004489-85. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of Amatumimab in Combination with Pemetrexed and Cisplatin in Subjects with Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[69]	2008-005448-18	PharmNet.Bund: 2008-005448-18. An Open-Label Clinical Trial of MORAb-009 in Combination With Pemetrexed and Cisplatin in Subjects With Mesothelioma [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[70]	2008-001032-12	PharmNet.Bund: 2008-001032-12. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(TM)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[71]	2005-002911-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[72]	2015-003694-15	PharmNet.Bund: 2015-003694-15. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[73]	2014-000323-25	PharmNet.Bund: 2014-000323-25. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[74]	2012-004349-34	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[75]	2008-002155-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[76]	2006-005118-11	PharmNet.Bund: 2006-005118-11. A Phase 2 Study of Pemetrexed versus Pemetrexed + Erlotinib in Second-Line Treatment in Patients with Nonsquamous NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.03.2017]. 0000.	A1
[77]	2006-006698-25	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[78]	2006-005306-31	PharmNet.Bund: 2006-005306-31. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Enzastaurin versus Pemetrexed and Cisplatin plus Placebo in Chemo-naïve Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic (Stage IIIB or IV) Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[79]	2005-003220-19	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[80]	2009-016784-11	PharmNet.Bund: 2009-016784-11. An Open-label, Multicenter,	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[81]	2015-001241-84	PharmNet.Bund: 2015-001241-84. A phase Ib/II, open-label, multicenter trial with oral cMET inhibitor INC280 alone and in combination with erlotinib versus platinum/pemetrexed in adult patients with EGFR mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[82]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[83]	2010-021336-33	PharmNet.Bund: 2010-021336-33. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CRIZOTINIB VERSUS PEMETREXED/CISPLATIN OR PEMETREXED/CARBOPLATIN IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH NON-SQUAMOUS CARCINOMA OF THE LUNG HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTICLYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[84]	2009-012595-27	PharmNet.Bund: 2009-012595-27. PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION EVENT INVOLVING THE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK) GENE LOCUS [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A1</b>
[85]	2011-002145-35	PharmNet.Bund: 2011-002145-35. SELECT-A: TS stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[86]	2008-006732-35	PharmNet.Bund: 2008-006732-35. A Single-Arm, Phase 2 Trial of Pemetrexed, Cisplatin, and Bevacizumab as Induction,	<b>A2</b>



#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Followed by Pemetrexed and Bevacizumab as Maintenance, in First-Line Treatment of Nonsquamous Advanced NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[87]	2008-004330-24	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[88]	2014-003929-17	PharmNet.Bund: 2014-003929-17. Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[89]	2009-012504-13	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[90]	2005-002832-93	PharmNet.Bund: 2005-002832-93. Phase I/II-Studie Kombinationschemotherapie mit Docetaxel und Pemetrexed in der 2nd line-Therapie bei Patienten mit NSCLC, Stadium IIIB und IV [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[91]	2015-000634-29	PharmNet.Bund: 2015-000634-29. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY AND CRIZOTINIB [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>
[92]	2014-003083-21	PharmNet.Bund: 2014-003083-21. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH A PLATINUM AGENT (CISPLATIN OR CARBOPLATIN) IN COMBINATION WITH EITHER PEMETREXED OR GEMCITABINE FOR PD-L1-SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A8</b>

#	Register-nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		24.02.2017]. 0000.	
[93]	2015-000449-21	PharmNet.Bund: 2015-000449-21. A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A2
[94]	2015-003183-36	PharmNet.Bund: 2015-003183-36. A randomized parallel group phase III trial of OSE 2101 as 2nd line after prior platinum-based chemotherapy failure or as 3rd line after platinum-failure and checkpoint inhibitor-failure, compared with standard treatment (docetaxel or pemetrexed) in HLA-A2 positive patients with locally advanced (IIIB) unsuitable for radiotherapy or metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. (OSE2101C301) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
[95]	2013-004698-29	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A8
<b>Eli Lilly and Company</b>			
[96]	H3E-SB-S089	Lillytrials: H3E-SB-S089 Primary Objective (Acute Phase). 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 [online]. Stand: 10.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4jVmamPdhuK4kgYCCiEsQQ/b03d8b9499c71a486b8154d7ea0556b0/Pemetrexed-H3E-SB-S089.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4jVmamPdhuK4kgYCCiEsQQ/b03d8b9499c71a486b8154d7ea0556b0/Pemetrexed-H3E-SB-S089.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A1
[97]	H3E-AA-S037	Lillytrials: H3E-AA-S037. Open-Label Single-Arm Phase 2 Study of ALIMTA in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Had Prior Chemotherapy [online]. Stand: 03.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6swyEgaDfOU4MgkEsyQYQS/8201169cc85a88184f12de3f4019a4a5/Pemetrexed-H3E-AA-S037.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6swyEgaDfOU4MgkEsyQYQS/8201169cc85a88184f12de3f4019a4a5/Pemetrexed-H3E-AA-S037.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[98]	H3E-BP-0001	Lillytrials: H3E-BP-0001. Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) using a daily × 5 q 21 schedule [online]. Stand: 03.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4FLgaRO2FG28W6SAqac0SO/eb56298107644fa3af2af3f361c201c5/Pemetrexed-H3E-BP-0001.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/4FLgaRO2FG28W6SAqac0SO/eb56298107644fa3af2af3f361c201c5/Pemetrexed-H3E-BP-0001.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A1
[99]	H3E-EW-JMEM	Lillytrials: H3E-EW-JMEM. A Multicenter Phase 2 Randomized Trial of Single-Agent ALIMTA® or ALIMTA with Sequentially Administered GEMZAR® as First-Line Chemotherapy in Elderly Patients or Patients who are not	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Eligible for Platinum-Based Chemotherapy with Advanced NSCLC [online]. Stand: 09.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2Bqcz26iKgoS0kmi2uc6Ka/e746e820377bd824aaf0ed6ae09943c3/Pemetrexed-H3E-EW-JMEM.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2Bqcz26iKgoS0kmi2uc6Ka/e746e820377bd824aaf0ed6ae09943c3/Pemetrexed-H3E-EW-JMEM.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	
[100]	H3E-MC-JMAA.	Lillytrials: H3E-MC-JMAA. A Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) Administered as a Bolus Infusion Every 21 Days [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1uimp5d19KiGucyAaCYQCs/029da23410f881f71bbcdad0dbadf792/Pemetrexed-H3E-MC-JMAA.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1uimp5d19KiGucyAaCYQCs/029da23410f881f71bbcdad0dbadf792/Pemetrexed-H3E-MC-JMAA.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	A1
[101]	H3E-MC-JMBR	Lillytrials: H3E-MC-JMBR. A Phase 2 Trial of Alimta® (Pemetrexed) Administered Intravenously Every 21 Days in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Previous Chemotherapy [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/zSLhJGbOjQsoee0W264oE/6041d8731d35eb3924368084cbcab5ed/Pemetrexed-H3E-MC-JMBR.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/zSLhJGbOjQsoee0W264oE/6041d8731d35eb3924368084cbcab5ed/Pemetrexed-H3E-MC-JMBR.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	A1
[102]	H3E-MC-JMEI	Lillytrials: H3E-MC-JMEI. A Phase 3 Trial of Alimta® (Pemetrexed) vs Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Were Previously Treated with Chemotherapy [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2VF67PBH0kewE4GwOyAogA/be59b5b0309f4d7f5fbd2d44131b1d08/Pemetrexed-H3E-MC-JMEI.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2VF67PBH0kewE4GwOyAogA/be59b5b0309f4d7f5fbd2d44131b1d08/Pemetrexed-H3E-MC-JMEI.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	A1
[103]	H3E-MC-JMEK	Lillytrials: H3E-MC-JMEK. ALIMTA plus Carboplatin or ALIMTA plus Oxaliplatin as Front-line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 09.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3zuIvJ98xGuCoEmGCcAaWm/6365dde954d8b4c4659936fd871fe97f/Pemetrexed-H3E-MC-JMEK.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3zuIvJ98xGuCoEmGCcAaWm/6365dde954d8b4c4659936fd871fe97f/Pemetrexed-H3E-MC-JMEK.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[104]	H3E-MC-JMGX	Lillytrials: H3E-MC-JMGX. A Randomized Phase 3 Study of Two Doses of Alimta in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed a Prior Platinum-Containing Chemotherapy [online]. Stand: 12.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5lGGQWvrO0ia4886OgcU6a/8fed2320c4512abfd71f1c373b76040c/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/5lGGQWvrO0ia4886OgcU6a/8fed2320c4512abfd71f1c373b76040c/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A1
[105]	H3E-US-JMEZ	Lillytrials: H3E-US-JMEZ. ALIMTA Plus Carboplatin as Front-Line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 01.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6mTBUTCRgWGaWgSiqKCqkA/7c89938966b00bd3a8c478d97a40246c/Pemetrexed-H3E-US-JMEZ.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6mTBUTCRgWGaWgSiqKCqkA/7c89938966b00bd3a8c478d97a40246c/Pemetrexed-H3E-US-JMEZ.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A1
[106]	H3E-MC-JMAB	Lillytrials: H3E-MC-JMAB. A Phase 1 Study of Alimta® (pemetrexed) Administered as a Bolus Given Intravenously	A1

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Every 7 Days [online]. Stand: 11.2004. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1aBIp7EXbgGIYCSyMYA6MA/70a3e69e4e74c20e8344e5a1f620555d/Pemetrexed-H3E-MC-JMAB.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1aBIp7EXbgGIYCSyMYA6MA/70a3e69e4e74c20e8344e5a1f620555d/Pemetrexed-H3E-MC-JMAB.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2004.	
[107]	H3E-MC-JMDB	Lillytrials: H3E-MC-JMDB. A Randomized Phase 3 Trial of ALIMTA® and Cisplatin versus GEMZAR® and Cisplatin in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2ef0LYvCukIgUm4gQcG8oQ/03f6285c34f9f1fa788e8a5966e3332c/Pemetrexed-H3E-MC-JMDB.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2ef0LYvCukIgUm4gQcG8oQ/03f6285c34f9f1fa788e8a5966e3332c/Pemetrexed-H3E-MC-JMDB.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A1
[108]	H3E-MC-JMAT	Lillytrials: H3E-MC-JMAT. A Phase 1/2 Dose-Escalating Study of LY231514 and Vinorelbine Administered Every 21 Days in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer. Phase 2 Portion: Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1MQfuuO8AMISEoOQGwaic0/b6db3cd20740c7e80523178f03dd324c/Pemetrexed-H3E-MC-JMAT.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/1MQfuuO8AMISEoOQGwaic0/b6db3cd20740c7e80523178f03dd324c/Pemetrexed-H3E-MC-JMAT.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A2
[109]	H3E-MC-JMEL	Lillytrials: H3E-MC-JMEL. A Phase II Clinical Trial Evaluating Three Schedules of ALIMTA® Plus Gemcitabine as Front-Line Chemotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2005. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2AZHxpz4sIUyAgoY6yYAwa/388f2017f54ace8475b052af22d7665d/Pemetrexed-H3E-MC-JMEL.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2AZHxpz4sIUyAgoY6yYAwa/388f2017f54ace8475b052af22d7665d/Pemetrexed-H3E-MC-JMEL.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2005.	A2
[110]	H3E-US-JMFX	Lillytrials: H3E-US-JMFX. ALIMTA Plus Gemcitabine as Front-Line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Clinical Trial [online]. Stand: 04.2006. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6Ic5wd8nYssU2kWi6QqMQ0/07eb6b596e280ecbf6bf515f2053c372/Pemetrexed-H3E-US-JMFX.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/6Ic5wd8nYssU2kWi6QqMQ0/07eb6b596e280ecbf6bf515f2053c372/Pemetrexed-H3E-US-JMFX.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2006.	A2
[111]	H3E-US-JMFY	Lillytrials: H3E-US-JMFY. ALIMTA Plus Gemcitabine as Front-line Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Clinical Trial [online]. Stand: 03.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3GwrT3WhteE82KEW0gUWUg/adbc493c97246ea6b1def1847ae1b788/Pemetrexed-H3E-US-JMFY.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/3GwrT3WhteE82KEW0gUWUg/adbc493c97246ea6b1def1847ae1b788/Pemetrexed-H3E-US-JMFY.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	A2
[112]	H3E-US-JMGC	Lillytrials: H3E-US-JMGC. Phase 1/2 Dose-Escalating Study of Biweekly Pemetrexed and Gemcitabine in Patients with Advanced Cancer [online]. Stand: 08.2007. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2i7f0Hu02A2MuugaUQMuGa/717cdf102cfdfa1701144f04f80eb0/Pemetrexed-H3E-US-JMGC.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsru/2i7f0Hu02A2MuugaUQMuGa/717cdf102cfdfa1701144f04f80eb0/Pemetrexed-H3E-US-JMGC.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2007.	A2
[113]	CBBA	Eli Lilly and Company. Lillytrials: CBBA. A Study of LY3023414 in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	A2

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[114]	JBEF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JBEF. A Study of Galunisertib (LY2157299) in Combination With Nivolumab in Advanced Refractory Solid Tumors and in Recurrent or Refractory NSCLC, Hepatocellular Carcinoma, or Glioblastoma [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[115]	JFCP	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JFCP. A Study of Nab-Paclitaxel and Carboplatin Plus Necitumumab (LY3012211) in Participants With Stage IV Squamous NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[116]	JFCU	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JFCU. A Study of Necitumumab (LY3012211) and Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	<b>A2</b>
[117]	JPBJ	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPBJ. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Participants With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[118]	JPBO	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPBO. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Melanoma that has Spread to the Brain [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[119]	JPCE	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JPCE. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[120]	JTBF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JTBF. A Study of LY2875358 in Combination With Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Advanced Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	<b>A2</b>
[121]	JTJL	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JTJL. A Study of Prexasertib (LY2606368) in Combination With Ralimetinib in Participants With Advanced or Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[122]	JVDF	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDF. A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[123]	JVDJ	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDJ. A Study of Ramucirumab (LY3009806) Plus MEDI4736 in Participants With	<b>A2</b>

#	Register- nummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Advanced Gastrointestinal or Thoracic Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[124]	JVDL	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDL. A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[125]	JVDN	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVDN. A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Weekly Docetaxel in Participants With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[126]	JUAB	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JUAB. A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000	<b>A2</b>
[127]	JVCY	Eli Lilly and Company. Lillytrials: JVCY . A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC [online]. URL: <a href="https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies">https://www.lillytrialguide.com/en-US/studies</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	<b>A2</b>
[128]	H3E-MC- JMGXb	Lillytrials: H3E-MC-JMGXb. A Randomized Phase 3 Study of Two Doses of Alimta in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed a Prior Platinum-Containing Chemotherapy: Additional Investigation of Patients Who Have Failed Prior Docetaxel and Platinum-based Chemotherapy [online]. Stand: 10.2008. URL: <a href="https://assets.contentful.com/hadumfdtzsr/6fLQ15OmQwq8smOIism8Y6/b5e9ecaac1ce26d8d3ff779ea668f5f4/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX_b.pdf">https://assets.contentful.com/hadumfdtzsr/6fLQ15OmQwq8smOIism8Y6/b5e9ecaac1ce26d8d3ff779ea668f5f4/Pemetrexed-H3E-MC-JMGX_b.pdf</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2008.	<b>A8</b>

## Suche nach Ceritinib

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
[1]	NCT01742286	Clinicaltrials.gov: NCT01742286. Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742286</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[2]	NCT02638909	Clinicaltrials.gov: NCT02638909. Study of Oral Ceritinib in Patients With ALK-Activated Gastrointestinal Malignancies [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638909</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[3]	NCT02645149	Clinicaltrials.gov: NCT02645149. Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[4]	NCT02374489	Clinicaltrials.gov: NCT02374489. A Phase II Trial of LDK378 in ROS1 and or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcinoma [online]. Stand: 10.2015. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374489</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2015.	<b>A1</b>
[5]	NCT02343679	Clinicaltrials.gov: NCT02343679. Novartis PhII Ceritinib (LDK378) in R/R ALK+ Hem Malignancies [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343679</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[6]	NCT02465528	Clinicaltrials.gov: NCT02465528. Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465528">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465528</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[7]	NCT02186821	Clinicaltrials.gov: NCT02186821. Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186821</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[8]	NCT02605746	Clinicaltrials.gov: NCT02605746. Preoperative Ceritinib (LDK378) in Glioblastoma Multiforme and CNS Metastasis [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605746</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[9]	NCT02289144	Clinicaltrials.gov: NCT02289144. Ceritinib (LDK378) in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Thyroid Cancer [online]. Stand: 06.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289144</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[10]	NCT02729961	Clinicaltrials.gov: NCT02729961. Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive	<b>A1</b>

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	
[11]	NCT01685138	Clinicaltrials.gov: NCT01685138. LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685138</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[12]	NCT01828099	Clinicaltrials.gov: NCT01828099. LDK378 Versus Chemotherapy in Previously Untreated Patients With ALK Rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828099</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A1</b>
[13]	NCT02554591	Clinicaltrials.gov: NCT02554591. Genomic Landscape of Ceritinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554591</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A1</b>
[14]	NCT01772797	Clinicaltrials.gov: NCT01772797. Phase Ib Study of LDK378 and AUY922 in ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772797</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[15]	NCT02292550	Clinicaltrials.gov: NCT02292550. Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[16]	NCT02393625	Clinicaltrials.gov: NCT02393625. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393625</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[17]	NCT02422589	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422589</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	<b>A2</b>
[18]	NCT02227940	Clinicaltrials.gov: NCT02227940. Ceritinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227940</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	<b>A2</b>
[19]	NCT02321501	Clinicaltrials.gov: NCT02321501. Phase I/Ib Dose Escalation & Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) + Everolimus for Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an	<b>A5</b>



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression [online]. Stand: 12.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321501</a> [Zugriff: 07.03.2017]. 2016.	
[20]	NCT02336451	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A5
[21]	NCT02450903	Clinicaltrials.gov: NCT02450903. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450903</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A5
[22]	NCT02299505	Clinicaltrials.gov: 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) [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299505</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A8
[23]	NCT02584933	Clinicaltrials.gov: NCT02584933. Roll-over Study to Allow Access to Certinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584933</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[24]	NCT02276027	Clinicaltrials.gov: 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 [online]. Stand: 02.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A5
[25]	NCT02513667	Clinicaltrials.gov: NCT02513667. Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation Metastatic Lung Adenocarcinoma [online]. Stand:05.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513667</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[26]	NCT02780128	Clinicaltrials.gov: NCT02780128. Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy [online]. Stand: 01.2017. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2017.	A1
[27]	NCT01283516	Clinicaltrials.gov: NCT01283516. A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase [online]. Stand: 09.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		07.03.2017]. 2016.	
[28]	NCT02040870	Clinicaltrials.gov: NCT02040870. LDK378 in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040870</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[29]	NCT01947608	Clinicaltrials.gov: NCT01947608. Expanded Treatment Protocol With LDK378 in ALK(+) NSCLC [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947608</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[30]	NCT01685060	Clinicaltrials.gov: NCT01685060. LDK378 in Adult Patients With ALK-activated NSCLC Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 08.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685060</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[31]	NCT01634763	Clinicaltrials.gov: NCT01634763. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 07.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01634763</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A5
[32]	NCT01964157	Clinicaltrials.gov: NCT01964157. An Open-label, Multicenter, Phase II Study of LDK378 in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement [online]. Stand: 10.2016. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964157</a> [Zugriff: 27.02.2017]. 2016.	A1
<b>ICTRP</b>			
[33]	NCT01742286	ICTRP: NCT01742286. 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) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01742286</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[34]	NCT02343679	ICTRP: NCT02343679. A Phase II Study of the ALK Inhibitor, Ceritinib (LDK378), in Relapsed/Refractory ALK+ Hematologic Malignancies [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343679</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[35]	NCT02638909	ICTRP: NCT02638909. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Oral Ceritinib in Adult Patients With ALK and ROS1 Activated Gastrointestinal Malignancies [online]. Stand: 12.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638909">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638909</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[36]	NCT02374489	ICTRP: NCT02374489. A Phase II Trial of LDK378 as the First or Second-line Therapy in ROS1 and /or ALK Over-expressed Advanced Intrahepatic or Hilar Cholangiocarcino-	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		ma [online]. Stand: 26.10.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374489</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	
[37]	NCT02186821	ICTRP: NCT02186821. Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module - 7 Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 [online]. Stand: 05.12.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186821</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[38]	NCT02465528	ICTRP: NCT02465528. A Phase II, Open Label, Multi-center, Multi-arm Study of Ceritinib in Patients With Advanced Solid Tumors and Hematological Malignancies Characterized by Genetic Abnormalities of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 02.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465528">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465528</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[39]	NCT02289144	ICTRP: NCT02289144. Ceritinib in Mutation and Oncogene Directed Therapy in Metastatic or Locally Advanced Anaplastic/Undifferentiated Thyroid Cancer [online]. Stand: 20.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02289144</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[40]	NCT02729961	ICTRP: NCT02729961. A Phase I/II Open-Label Dose-Finding Study of Ceritinib Combined With Brentuximab Vedotin for Front-Line Treatment of ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma [online]. Stand: 10.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[41]	JPRN-UMIN000017906	ICTRP: JPRN-UMIN000017906. A phase II, multicenter, single-arm study of Induction therapy with LDK378 followed by surgery in patients with ALK fusion-positive Stage II/III non-small cell lung cancer [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017906</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A1
[42]	NCT01685138	ICTRP: NCT01685138. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Crizotinib naïve Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685138</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[43]	NCT01828099	ICTRP: NCT01828099. A Phase III Multicenter, Randomized Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Previously Untreated Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive), Stage IIIB or IV, Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828099</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A1
[44]	NCT02554591	ICTRP: NCT02554591. Retrospective Analysis of Genomic Landscape of ALK Positive NSCLC Prior to Ceritinib, and at	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Disease Progression Following Ceritinib [online]. Stand: 31.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554591">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02554591</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[45]	NCT01772797	ICTRP: NCT01772797. A Phase Ib, Open-label, Dose Escalation Study of LDK378 and AUY922 in Patients With ALK-rearranged Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01772797</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[46]	NCT02227940	ICTRP: NCT02227940. A Phase I Study of Ceritinib (LDK378), a Novel ALK Inhibitor, in Combination With Gemcitabine-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 14.11.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227940</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A2
[47]	NCT02292550	ICTRP: NCT02292550. A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 06.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A2
[48]	NCT02393625	ICTRP: NCT02393625. A Multi-center, Open-label Study to Assess the Safety and Efficacy of Combination Ceritinib (LDK378) and Nivolumab in Adult Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02393625</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A2
[49]	NCT02422589	ICTRP: NCT02422589. A Phase I, Multi-center, Open Label, Drug-drug Interaction Study to Assess the Effect of Ceritinib on the Pharmacokinetics of Warfarin and Midazolam Administered as a Two-drug Cocktail in Patients With ALK-positive Advanced Tumors Including Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 31.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422589</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A5
[50]	NCT02321501	ICTRP: NCT02321501. A Phase I/Ib Dose Escalation and Biomarker Study of Ceritinib (LDK378) in Combination With Everolimus in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With an Expansion in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Expression [online]. Stand: 9.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321501</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A5
[51]	NCT02299505	ICTRP: NCT02299505. A Multi-center, Randomized Open Label Study to Assess the Systemic Exposure, Efficacy, and Safety of 450 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal and 600 mg Ceritinib Taken With a Low-fat Meal as Compared	A8

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		With That of 750 mg Ceritinib Taken in the Fasted State in Adult Patients With ALK Rearranged (ALK-positive) Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. Stand: 24.10.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02299505</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	
[52]	NCT02336451	ICTRP: NCT02336451. A Phase II, Multi-center, Open-label, Five-arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib Treatment for Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges [online]. Stand: 16.01.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02336451</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A5
[53]	NCT02450903	ICTRP: NCT02450903. A Phase II, Multi-center, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral LDK378 Treatment for Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Alectinib [online]. Stand: 13.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02450903</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A5
[54]	2015-001922-40	ICTRP: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. [online]. Stand: 2.05.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001922-40-DE</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[55]	NCT02513667	ICTRP: NCT02513667. Phase II Trial of Ceritinib in Combination With Stereotactic Ablative Radiation in ALK-rearranged Metastatic Lung Adenocarcinoma [online]. Stand: 13.06.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513667</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[56]	CTRI/2016/09/007291	ICTRP: CTRI/2016/09/007291. A real-world, open-label, multi-center, prospective, non-interventional (observational) study to evaluate the effectiveness and tolerability of ceritinib in Indian patients with ALK positive metastatic non-small cell lung cancer who have progressed or are intolerant to crizotinib. - CONNECT-CLDK378AIN01 [online]. Stand: 6.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/09/007291</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	A5
[57]	NCT01283516	ICTRP: NCT01283516. A Phase I, Multi-center, Open Label Dose Escalation Study of LDK378, Administered Orally in Adult Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 19.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283516</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
[58]	NCT01634763	ICTRP: NCT01634763. A Phase I, Multicenter, Open-label Dose Escalation Study of LDK378, Administered Orally in Japanese Patients With Tumors Characterized by Genetic Alterations in ALK [online]. Stand: 8.08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634763</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[59]	NCT01685060	ICTRP: NCT01685060. A Phase II, Multicenter, Single-arm Study of Oral LDK378 in Adult Patients With ALK-activated Non-small Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685060</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[60]	NCT01947608	ICTRP: NCT01947608. An Open-label, Multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of Oral LDK378 in Adult Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by ALK Positivity [online]. Stand: 11.04.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01947608</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[61]	NCT02040870	ICTRP: NCT02040870. A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Single-arm Study of LDK378, Administered Orally in Adult Chinese Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib Study Type: Interventional [online]. Stand: 12.09.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040870</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
[62]	2014-000578-20	ICTRP: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. Stand: 24.08.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000578-20-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000578-20-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A5
[63]	2014-003032-39	ICTRP: 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 [online]. Stand: 2.02.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A2
[64]	2015-000814-23	ICTRP: 2015-000814-23. A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [online]. Stand: 16.11.2015. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000814-23-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000814-23-ES</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2015.	A1
[65]	CTRI2014/12/005250	ICTRP: CTRI2014/12/005250. An open-label, multi-center, Expanded Treatment Protocol (ETP) of oral LDK378 in adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) characterized by ALK positivity - Expanded Treatment	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Protocol [online]. Stand: 06.02.2017. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/12/005250</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2017.	
[66]	NCT02584933	ICTRP: NCT02584933. An Open-label, Multi-center, Phase IV Roll-over Study in Patients With ALK Positive Malignancies Who Have Completed a Novartis-sponsored Ceritinib (LDK378) Study and Are Judged by the Investigator to Benefit From Continued Treatment With Ceritinib [online]. Stand: 22.08.2016. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584933</a> [Zugriff: 22.02.2017]. 2016.	A5
<b>EU-CTR</b>			
[67]	2012-002074-31	EU-CTR: 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) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002074-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002074-31</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[68]	2015-000814-23	EU-CTR: 2015-000814-23. A Phase II, open label, multi-center, multi-arm study of ceritinib in patients with advanced solid tumors and hematological malignancies characterized by genetic abnormalities of anaplastic lymphoma kinase (ALK) [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000814-23</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[69]	2012-003474-36	EU-CTR: 2012-003474-36. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003474-36</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[70]	2013-000319-26	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000319-26</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A1
[71]	2014-003032-39	EU-CTR: 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 [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A2
[72]	2014-001326-15	EU-CTR: 2014-001326-15. A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alterations [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	
[73]	2015-001922-40	EU-CTR: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib. [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001922-40</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A5
[74]	2014-000578-20	EU-CTR: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000578-20</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A5
[75]	2012-003432-24	EU-CTR: 2012-003432-24. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib [online]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003432-24</a> [Zugriff: 23.02.2017]. 0000.	A5
<b>PharmNet.Bund – Klinische Prüfung</b>			
[76]	2012-002074-31	PharmNet.Bund: 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) [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[77]	2012-003474-36	PharmNet.Bund: 2012-003474-36. A phase II, multicenter, single-arm study of oral LDK378 in crizotinib naïve adult patients with ALK-activated non-small cell lung cancer [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[78]	2013-000319-26	PharmNet.Bund: 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 [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A1
[79]	2015-001922-40	PharmNet.Bund: 2015-001922-40. An open-label, multi-center, Phase IV, roll-over study in patients with ALK positive	A5



#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		malignancies who have completed a prior Novartis-sponsored ceritinib (LDK378) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment with ceritinib [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	
[80]	2014-000578-20	PharmNet.Bund: 2014-000578-20. A phase II, multi-center, open-label, five-arm study to evaluate the efficacy and safety of oral ceritinib treatment for patients with ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) metastatic to the brain and/or to leptomeninges [online]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 0000.	A5
<b>NovartisClinicalTrials</b>			
[81]	CLDK378X2103	NovartisClinicalTrials: CLDK378X2103. Phase I Study of LDK378 in Pediatric, Malignancies With a Genetic Alteration in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51190">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51190</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[82]	CLDK378AUS23	NovartisClinicalTrials: CLDK378AUS23. Ceritinib (LDK378) for Patients Whose Tumors Have Aberrations in ALK or ROS1 (SIGNATURE) (SIGNATURE) [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55209">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55209</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[83]	CLDK378A2407	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2407. Ceritinib Rare Indications Study in ALK+ Tumors [online]. Stand: 04.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55751">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55751</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[84]	CLDK378A2110	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2110. Effect of Hepatic Impairment on LDK378 Pharmacokinetics [online]. Stand: 03.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52077">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52077</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[85]	CBYM338E2202	NovartisClinicalTrials: CBYM338E2202. Dose Range Finding Study of Bimagrumab in Sarcopenia [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55558">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55558</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[86]	CZOL446H2337E1	NovartisClinicalTrials: CZOL446H2337E1. 1 Year Open-label Extension to CZOL446H2337 Safety and Efficacy Trial of Zoledronic Acid Twice Yearly in Osteoporotic Children Treated With Glucocorticoids [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51009">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=51009</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[87]	CBYM338E2202E1	NovartisClinicalTrials: CBYM338E2202E1. A Randomized Withdrawal Extension Study of Bimagrumab 70, 210, 700 mg in Older Adults With Sarcopenia Previously Participating in the Core Study [online]. URL:	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55802">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55802</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	
[88]	CQVM149B2302	NovartisClinicalTrials: CQVM149B2302. Study to Compare the Efficacy and Safety of QVM149 With QMF149 in Patients With Asthma [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55962">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55962</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[89]	CLCZ696BCA02	NovartisClinicalTrials: CLCZ696BCA02. Description of Tolerability of LCZ696 (Sacubitril / Valsartan) in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) Treated in Real Life Setting (PARASAIL) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56350">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56350</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A1
[90]	CLDK378A2120C	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2120C. Study of Safety and Efficacy of Ceritinib in Combination With Nivolumab in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55666">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55666</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[91]	CLEE011X2110C	NovartisClinicalTrials: CLEE011X2110C. Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55470">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55470</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[92]	CPDR001X2101	NovartisClinicalTrials: CPDR001X2101. Phase I/II Study of PDR001 in Patients With Advanced Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55631">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55631</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[93]	CINC280A2201	NovartisClinicalTrials: CINC280A2201. Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Received One or Two Prior Lines of Therapy [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55674">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55674</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[94]	CLXH254X2101	NovartisClinicalTrials: CLXH254X2101. Phase I Study of LXH254 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring MAPK Pathway Alterations [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56128">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56128</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[95]	CEGF816X2101	NovartisClinicalTrials: CEGF816X2101. A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52073">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=52073</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[96]	CPDR001X2103	NovartisClinicalTrials: CPDR001X2103. A Study of PDR001 in Combination With CJM112, EGF816, Ilaris® (Canakinumab) or Mekinist® (Trametinib) [online]. URL:	A2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		<a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=57155">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=57155</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	
[97]	CLDK378A2205	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2205. 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 (Ascend-7) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55496">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55496</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A5
[98]	CLDK378A2103	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2103. 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 [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55679">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55679</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A5
[99]	CLDK378A1201	NovartisClinicalTrials: CLDK378A1201. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55646</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A5
[100]	CLDK378A2112	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2112. 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) [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55501">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55501</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A8
[101]	CLDK378A2X01B	NovartisClinicalTrials: CLDK378A2X01B. Roll-over Study to Allow Access to Ceritinib (LDK378) for Patients Who Are on Ceritinib Treatment in a Novartis-sponsored Study [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56047">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=56047</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A5
[102]	CINC280X2205	NovartisClinicalTrials: CINC280X2205. 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 [online]. Stand: 05.2016. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55408">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55408</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A5
[103]	CINC280B2201	NovartisClinicalTrials: CINC280B2201. A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification [online]. URL: <a href="https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55801">https://www.novartisclinicaltrials.com/TrialConnectWeb/aboutresult.nov?studyid=55801</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	A2
[104]	CLDK578X1101	NovartisClinicalTrials: CLDK578X1101. A phase I, multicenter, open-label dose escalation study of LDK378, administered orally in Japanese patients with tumors	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (Siehe Tabelle 4-8)
		characterized by genetic alterations in anaplastic lymphA5 für TP Boma kinase (ALK) [online]. URL: <a href="https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15487">https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15487</a> [Zugriff: 24.02.2017]. 2016.	

**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 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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Nicht zutreffend für die Roche-Studien zu Alectinib, da dies keine RCTs sind. Wie im Abschnitt 4.2.5.1 beschrieben, werden beiden Studien ausführlich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt. Dies trifft auch auf die Flatiron Health Datenbank zu.

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

Nicht zutreffend für Alectinib. Siehe dazu Abschnitt 4.3.2.3.2.1

Anhang 4-E wird auf den folgenden Seiten für die RCT PROFILE 1014 und ASCEND-5 ausgefüllt.

RCT zum Vergleich mit Alectinib für Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit Crizotinib für eine platinbasierte Kombinationschemotherapie oder Ceritinib in Frage kommen.

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;PROFILE 1014&gt; [9]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b> Überlegenheit von Crizotinib gegenüber der Erstlinienkombinationschemotherapie von Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin bezüglich Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenen nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus.</p> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der klinischen Wirksamkeit bezüglich <ul style="list-style-type: none"> <li>- Objektiver Ansprechrates (ORR), Gesamtüberleben (OS) und Krankheits-Kontrollrate (DCR) nach 12 Wochen,</li> <li>- Zeit bis zur Tumorprogression (TTP),</li> <li>- Zeit bis zur intrakraniellen Tumorprogression (IC-TTP) und</li> <li>- Zeit bis zur extrakraniellen Tumorprogression (EC-TTP).</li> </ul> </li> <li>• Auswertung des Gesamtüberlebens (OS) nach 12 und 18 Monaten,</li> <li>• Dauer des Tumoransprechens (DR) und</li> <li>• Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR).</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Crizotinib in dieser Patientengruppe mittels Populationspharmakokinetischer Analyse (PopPK) und Untersuchung der Beziehungen zwischen PK, Ansprechrates und/oder relevanter Sicherheitsdaten</li> <li>• Untersuchung der Beziehung zwischen ALK- Genfusionsvarianten und Zielparametern</li> <li>• Vergleich der patientenberichteten Endpunkte (PRO) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL),</li> <li>- Krankheits/Behandlungsbedingte Symptome von Lungenkrebs und</li> <li>- allgemeiner Gesundheitszustand in beiden Studienarmen</li> <li>- Bewertung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (HCRU)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multinationale, multizentrische, aktiv-kontrollierte, parallele, randomisierte Phase-3-Studie bezüglich klinischer Wirksamkeit und Sicherheit von Crizotinib im Vergleich zur Erstlinienchemotherapie von Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis [Arm A: Crizotinib; Arm B: Chemotherapie]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		(Pemetrexed/Cisplatin und Pemetrexed/Carboplatin)]
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 1 des Protokolls A8081014 vom 03.08.2010</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i>  Zusätzliche Safety Monitoring Sprachfassung für Pneumonitis; Präzisierung der ergänzenden Vitamingabe im Crizotinib-Arm; Update der Ausschlusskriterien.</p> <p><b>Amendment 2 des Protokolls A8081014 vom 20.12.2010</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i>  Entfernung der Kapsel mit der Wirkstärke 150mg;  Weitere Präzisierung der Dosismodifikation für arzneimittelbedingte Toxizität;  Einführung von SUE Berichtspflichten für arzneimittelinduzierte Leberschädigungen;  Präzisierung der Carboplatindosierung bei Anwendung der IDMS-Methode zur Serum-Kreatinin-Abschätzung;  Die Einleitung wurde aktualisiert.</p> <p><b>Amendment 3 (UK- und Frankreich-spezifisch) des Protokolls A8081014 vom 21.02.2011</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i>  Präzisierung geeigneter Verhütungsmaßnahmen aufgrund einer Anforderung der MHRA;  Einführung einer Medikamentenliste, die das QT-Intervall verlängern und Empfehlungen zur Vermeidung dieser Problematik aufgrund einer Anforderung der AFSSAPS;  Erhöhung der Anzahl augenärztlicher Untersuchungen für in Frankreich eingeschlossene Patienten aufgrund einer Anforderung der AFSSAPS.</p> <p><b>Amendment 4 des Protokolls A8081014 vom 10.06.2011</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i>  Erklärung des Sponsors über Gliederung und Aufgaben des Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committee (IOBU-SDMC) ;  Weitere Präzisierung zur Durchführung von Leberfunktions-tests bei Verdacht auf Hy's Law cases;  Einführung einer Urinanalyse mittels Teststreifen und Mikroskopie zu Beginn und während der Studie aufgrund einer Anforderung der Koreanischen Gesundheitsbehörde;  Einführung einer Urinanalyse mittels Teststreifen zu Beginn der Studie für alle Patienten;  Einführung von Safety Monitoring der unter Crizotinib- Therapie sehr selten auftretenden Nierenzyste;  Präzisierung zur Einnahme von Crizotinib-Kapseln, die ausschließlich oral einzunehmen sind;</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>Präzisierung bezüglich des Ausschlusses der interstitiellen Lungenerkrankung;</p> <p>Präzisierung bezüglich der pharmakogenomischen Analyse;</p> <p>Präzisierung der augenärztlichen Untersuchungen die einschließlich einer Spiegelung des Augenhintergrunds zu erfolgen haben</p> <p>Präzisierung, dass EKG-Daten per Handmessung von einem Kardiologen erhoben werden;</p> <p>Hinzufügen von Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse zum Ausschlusskriterium 17;</p> <p>Andere typografische Berichtigungen.</p> <p><b>Amendment 5 des Protokolls A8081014 vom 22.05.2012</b></p> <p><i>Wesentliche Änderungen:</i></p> <p>Festlegung der oberen Altersgrenze auf 65 Jahre und augenärztliche Untersuchungen in jedem Behandlungszyklus auf Anforderung der Indischen Gesundheitsbehörde;</p> <p>Anforderung der Französischen Gesundheitsbehörde an den Sponsor, das Patientenmanagement im Einzelfall mit dem Prüfer zu diskutieren, bei einer behandlungsbedingten Grad 2 ALT-Erhöhung und normalen Bilirubin-Werten, die Crizotinib Therapie bei Patienten mit behandlungsbedingten Grad 3 oder 4 ALT Erhöhungen abzubrechen, und den FibroTest bei Patienten mit Baseline ALT/AST zwischen 3-&lt;5 x ULN anzuwenden;</p> <p>Verringerung des Zeitplans zur Erhebung der Tumorbewertung (alle 12 Wochen statt alle 6 Wochen) bei Patienten mit zentralem radiologischen Review bei fortschreitender Erkrankung und fortgesetzter Crizotinib Therapie bei Crossover Patienten oder bei Beobachtung eines klinischen Gesamtnutzens unter Crizotinib;</p> <p>Entfernung der zweiten Interim-Analyse bezüglich klinischer Wirksamkeit als Reaktion auf eine Rückmeldung der Gesundheitsbehörde und Änderung der ersten Interim-Analyse zur Sicherheit und zur Vergeblichkeit (Futility-Analyse) bei Auftreten von PFS-Ereignissen bei 45 % statt bei 35 %;</p> <p>Bewilligung für Neuschätzung der Stichprobengröße in der Interim-Analyse;</p> <p>DCR in der 12. Woche und TTR wurden als sekundäre Endpunkte hinzugefügt;</p> <p>Präzisierung hinsichtlich Überwachung von Nierenzysten während der Studie;</p> <p>Aktualisierung zum Monitoring von medikamenteninduzierten Leberschäden;</p> <p>SUE Berichterstattungszeitraum wurde aktualisiert, um der europäischen Richtlinie ENTR/CT3 und den endgültigen FDA- Bestimmungen zu entsprechen;</p> <p>Präzisierung der Chemotherapie-Verabreichung und der Dosis-Anpassung. GFR-Messungen waren entsprechend den lokalen institutionellen Gepflogenheiten durchzuführen;</p> <p>Fußnote 21 der Tabelle 1 wurde mit dem Protokolltext in Einklang gebracht; Korrekturen typografischer Fehler und anderer administrativer Unstimmigkeiten, Ergänzung oder Ersetzung von neuem Text um</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>Konsistenz mit der aktualisierten Protokollvorlage des Sponsors sprachlich zu gewährleisten, insbesondere in Bezug auf Medikationsfehler und dem Berichten von SAE's;</p> <p><b>Amendment 6 des Protokolls A8081014 vom 06.09.2012</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i></p> <p>Ergänzung von EKG und PK Beobachtungszeitpunkten um den erwarteten Zeitpunkt der maximalen Wirksamkeit (T<sub>max</sub>);</p> <p>Eine Einführung eines zentralisierten verblindeten Manual Reviews von EKG-Untersuchungen bei allen Patienten die nachträglich in die Crizotinib-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, erfolgte auf Anforderung der europäischen CHMP nach Review des Crizotinib-Zulassungsantrages;</p> <p>Präzisierung für das zusammengefasste Berichten durch lokale Kardiologen für die Handmessung von EKG's;</p> <p>Für männliche Patienten, Einführung einer zukünftigen Hypogonadismus-Laboruntersuchung und Beurteilung von Knochenmineraldichte und Muskelmasse durch DXA-Scan als Reaktion auf Beobachtungen von Weikhardt et al 2012;</p> <p>Typografische oder administrative Änderungen soweit notwendig.</p> <p><b>Amendment 7 des Protokolls A8081014 vom 17.05.2013</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i></p> <p>Aufgrund einer Nachfrage einer australischen Ethikkommission, Ergänzung der TTR-Analyse als definierter sekundärer klinischer Wirksamkeitsendpunkt;</p> <p>Korrigierte/präzisierte Fußnoten 1 und 20 der Ereignisliste (schedule of events);</p> <p>Neuer Abschnitt für Sponsor hinzugefügt Qualifiziertes Medizinisches Personal Abschnitt 4.5;</p> <p>Korrektur von Unstimmigkeit in der Verwendung von Antiemetika im Abschnitt 5.4.1 und Angleichung mit den Abschnitten 5.5.1 und 5.6.4 des Protokolls;</p> <p>Protokoll Abschnitt 5.4.4 Formulierung korrigiert und präzisiert;</p> <p>Aktualisierte Formulierung bezüglich des AE-Berichtzeitraums in Abschnitt 8 (Adverse Event Reporting) und Abschnitt 15 (Communication of Results by Pfizer) basierend auf der überarbeiteten Protokollvorlage;</p> <p>Soweit erforderlich wurde der Begriff „Subject“ für interne Schließigkeit durch den Begriff „Patient“ ersetzt;</p> <p>Typografische oder administrative Änderungen soweit notwendig.</p> <p><b>Amendment 8 des Protokolls A8081014 vom 19.12.2013</b>  <i>Wesentliche Änderungen:</i></p> <p>Ergänzung der Sekundären Ziele, Endpunkte und statistischer Analysen bezüglich der Beurteilung der intrakraniellen tumor-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>hemmenden Wirkung;</p> <p>Korrektur/Präzisierung der Fußnoten 1 und 11 der Maßnahmenplan-Tabelle zum Angleichen mit anderen Abschnitten des Protokolls;</p> <p>Modifizierung des Bradykardie- und Pneumonitis- Managements in Übereinstimmung mit dem kürzlich aktualisierten Kerndatenblatt (Core Data Sheet);</p> <p>Präzisierung für den Maßnahmenplan nach Erreichen des primären Endpunkts hinzugefügt;</p> <p>Änderung der Formulierung bezüglich des Internal Oncology Business Unit – Safety Data Monitoring Committees (IOBU- SDMC) des Sponsors, weil die Studie von deren Review per 23. Juli 2013 ausgeschlossen wurde;</p> <p>Änderung der Formulierung für die Veröffentlichung, basierend auf der Revision der Protokollvorlage;</p> <p>Typografische Änderungen wenn erforderlich.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>4</b>	Probanden / Patienten	verifiziert
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Geeignete Patienten wurden durch entsprechend qualifiziertes Personal des Studienteams überprüft und dokumentiert, bevor sie in die Studie eingeschlossen wurden. Die Patienten müssen dabei alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht zur lokalen Behandlung geeigneten, rezidivierenden oder metastasierenden Nicht- Plattenepithel NSCLC.</li> <li>2. Positives Testergebnis für eine Translokation oder Inversion des ALK-Genlocus (z. B. EML4-ALK-Fusion) mittels FISH-Test und definiert durch eine Zunahme der Distanz zwischen 5' und 3' ALK Sonden oder dem Verlust der 5'-Sonde.</li> <li>3. Keine vorherige systemische Behandlung einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankung (außer nachstehende Ausnahme) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine vorherige adjuvante Chemotherapie im Stadium I-III oder eine kombinierte Strahlen-Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener Erkrankung war jedoch erlaubt, wenn diese mindestens 12 Monate vor dokumentierter Krankheitsprogression abgeschlossen wurde</li> </ul> </li> <li>4. Patienten mit Hirnmetastasen waren nur dann geeignet, wenn diese behandelt und neurologisch stabil und ohne anhaltenden Bedarf an Kortikosteroiden z. B. Dexamethason für mindestens zwei Wochen waren und keine kontraindizierten Medikamente der Ausschlusskriterien 12-14 einnahmen.</li> <li>5. Jegliche größere Operationen müssen mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen sein. Vorhergehende Bestrahlung (außer palliative) oder kleinere chirurgische Eingriffe / Verfahren müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein. <p>Palliative Bestrahlung (<math>\leq 10</math> Fraktionen) muss 48 Stunden vor Crizotinib Therapiebeginn abgeschlossen sein. Jede akute Toxizität muss mindestens <math>\leq</math> Grad 1 erreicht haben (außer Haarausfall).</p> </li> <li>6. Die Tumore müssen entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) messbar sein</li> <li>7. Weibliche oder männliche Patienten, 18 Jahre oder älter (in Japan war die Zustimmung eines gesetzlichen Vertreters für alle eingeschlossenen Patienten unter 20 Jahren erforderlich; für in Indien eingeschlossene Patienten war die obere Altersgrenze 65 Jahre).</li> <li>8. ECOG PS 0-2</li> <li>9. Ausreichende Organfunktion, definiert nach den folgenden Kriterien: <p><i>Leberfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serum-Aspartat-Transaminase (AST) und Serum- Alanin-Transaminase (ALT) <math>\leq 2,5</math> x Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder AST und ALT <math>\leq 5</math> x ULN bei Leberfunktionsstörungen infolge zugrundeliegender Tumorerkrankung.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Für in Frankreich eingeschlossene Patienten mit ALT <math>\geq 3</math> und <math>\leq 5</math> muss kein Nachweis einer fortgeschrittener Fibrose mittels FibroTest <math>&gt;0,48</math> erbracht sein (Protokoll Appendix 1, Section 16.1.1).</li> <li>- Total Serum Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x ULN.</li> </ul> <p><i>Knochenmarkfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math></li> <li>- Thrombozyten <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>- Hämoglobin <math>\geq 9.0</math> g/dL.</li> </ul> <p><i>Nierenfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kreatinin-Clearance (CLcr; basierend auf modifizierter Cockcroft-Gault Formel) <math>\geq 60</math> mL/min.</li> </ul> <p>10. Nachweis einer persönlich unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung, aus der hervorgeht dass der Patient (oder ein gesetzlicher Vertreter) über alle einschlägigen Punkte der Studie vor der Aufnahme in die Studie informiert wurde.</p> <p>11. Die Bereitschaft und die Fähigkeit die geplanten Kontrolltermine, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere studienbedingte Maßnahmen einschließlich der Beendigung der PRO-Maßnahmen zu befolgen</p> <p>12. Männliche und weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen zugestimmt haben, eine sehr wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden und zwar während der gesamten Studie und 90 Tage nach der letzten Dosis der zugeteilten Behandlung. Männliche Patienten die im Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, mussten eine sehr wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden und zwar bis insgesamt 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie. Ein Patient wurde als im gebärfähigen Alter angesehen, wenn er/sie, nach Meinung des Studienarztes biologisch in der Lage war, Kinder zu haben und sexuell aktiv zu sein (siehe Abschnitt 9.4.8.1).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Derzeitige Behandlung in einer anderen therapeutischen klinischen Studie. Patienten, die gleichzeitig Mitarbeiter oder verwandt mit Mitarbeitern der Studienzentren oder Patienten die gleichzeitig Pfizer Mitarbeiter, die unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligt waren.</li> <li>2. Eine vorherige Therapie die direkt ALK betrifft</li> <li>3. Rückenmarkskompression, es sei denn Patienten erreichen unter Behandlung eine gute Schmerzkontrolle und eine stabile oder wiederhergestellte neurologische Funktion.</li> <li>4. Meningeosis carcinomatosa oder Erkrankungen der weichen Hirnhaut (Leptomeningeal disease)</li> <li>5. Jede der folgenden Erkrankungen drei Monate vor Behandlungsbeginn in der Studie: Herzinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronarer/peripherer arterieller Bypass oder</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>Schlaganfall einschließlich transitorische ischämische Attacke. Eine angemessene Behandlung mit Antikoagulantien war erlaubt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Andauernde Herzinsuffizienz</li> <li>7. Andauernde Herzrhythmusstörungen nach den Common Toxicity Criteria (CTCAE Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) Grad <math>\geq 2</math>, unkontrolliertes Herzflimmern jeglichen Schweregrades oder maschinell gelesenes EKG mit korrigierten QT-Intervall (QTc) <math>&gt; 470</math> msec. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung verursachen, wurde nicht empfohlen und war zu vermeiden. Eine Liste dieser Medikamente ist in Protokoll Anhang 9, Abschnitt 16.1.1. zu finden.</li> <li>8. Periphere Neuropathie mit Grad <math>\geq 1</math> (CTCAE Version 4.0).</li> <li>9. In der Vorgeschichte bekannte umfassende gestreute/bilaterale oder vorhandene Grad 3 oder 4 interstitielle Fibrose oder eine interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Lungenentzündung, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonie oder Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans und Lungenfibrose in der Vorgeschichte, jedoch keine vorherige Strahlenpneumonitis in der Vorgeschichte.</li> <li>10. Vorherige Behandlung mit Crizotinib.</li> <li>11. Schwangerschaft oder Stillzeit.</li> <li>12. Die Verwendung von Medikamenten oder Lebensmitteln, die nachweislich starke Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)3A4 sind, innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich, jedoch nicht nur begrenzt auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazole und Grapefruit oder Grapefruitsaft. Die Verwendung von Amprenavir, Delavirdin, Diltiazem, Erythromycin, Miconazol und Verapamil wurde ebenso ausgeschlossen entsprechend Protocol-Amendment 5. Eine äußere Anwendung dieser Medikamente (falls erforderlich), wie z. B. 2%ige Ketoconazol-Creme ist entsprechend Protocol Amendment 5 zugelassen.</li> <li>13. Die Verwendung von Medikamenten, die starke CYP3A4-Induktoren sind, innerhalb von 12 Tagen vor der ersten Dosis von Crizotinib, einschließlich, jedoch nicht nur begrenzt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanniskraut. Die Verwendung von Rifapentin, Tiplranavir und Ritonavir wurde entsprechend Protocol Amendment 5 ausgeschlossen.</li> <li>14. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate mit eingeschränkter therapeutischer Breite sind, einschließlich, jedoch nicht nur beschränkt auf Dihydroergotamin (entsprechend Protocol Amendment 5), Ergotamin, Pimozid, Astemizol*, Cisaprid* und Terfenadin* (*in den USA vom Markt genommen). Die Verwendung von Aripiprazol, Halofantrin und Triazolam wurde schon vor Protocol Amendment 5 ausgeschlossen.</li> <li>15. Vorherige Krebserkrankung (andere als aktuelles NSCLC): Patienten waren nicht zugelassen, wenn Hinweise einer aktiven Krebserkrankung (ausgenommen Nicht-Melanom- Hautkrebs oder lokal</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>begrenzter Gebärmutterhalskrebs oder lokalisiert und mutmaßlich geheilter Prostatakrebs) innerhalb der letzten 3 Jahren bestanden.</p> <p>16. Bekannte HIV-Infektion.</p> <p>17. Sonstige schwere akute oder chronische Erkrankungen (einschließlich schwerer Magen-Darm-Erkrankungen wie Diarhoe oder Darmgeschwür) oder psychiatrische Erkrankungen oder eine Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse oder Laboranomalien, die nach Meinung des Prüfarztes und/oder des Sponsors mit einem erhöhten Risiko einer Studienteilnahme oder einer Verabreichung der Studienmedikation verbunden und daher ungeeignet sind an dieser Studie teilzunehmen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und multinationale Studie [169 Zentren in 31 Ländern: Australien (8); Belgien (8); Brasilien (5); Chile (3); China (8); Deutschland (7); Finnland (3); Frankreich (9); Großbritannien (5); Hong Kong (2); Indien (2); Irland (1); Italien (15); Japan (15); Kanada (5); Luxemburg (1); Mexiko (1); Niederlande (3); Norwegen (1); Österreich (1); Peru (1); Portugal (4); Russland (4); Schweiz (3); Singapur (4); Spanien (9); Südafrika (2); Südkorea (3); Taiwan (4); Ukraine (3); USA (28)]  Principal/Coordinating Investigator: Fiona Blackhall, MD Sponsor: Pfizer, Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm A: - <b>Crizotinib</b> (250mg) oral, zweimal täglich unabhängig von Mahlzeiten, maximale Einnahmedauer 6 Zyklen (ein Zyklus entspricht einem Zeitraum von 21 Tagen) <i>Zusätzlich:</i> - <b>Folsäure</b> (0,35-1mg) oral, täglich, 7 Tage vor Beginn der Einnahme von Crizotinib bis 3 Wochen nach Ersteinnahme - <b>Vitamin B12</b> (1mg) intramuskuläre Injektion, einmalig, ungefähr 7 Tage vor Ersteinnahme von Crizotinib  Studienarm B: <i>Kombination 1) Pemetrexed/Cisplatin Kombination 2) Pemetrexed/Carboplatin</i> - <b>Pemetrexed</b> (500mg/m <sup>2</sup> ) intravenöse Infusion, über eine Dauer von 10 Minuten oder entsprechend eines institutionellen Applikationszeitpunkts, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen - <b>Cisplatin</b> (75mg/m <sup>2</sup> ) intravenöse Infusion, Beginn 30 Minuten nach Ende der Pemetrexed-Infusion, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen - <b>Carboplatin</b> (AUC 5 oder 6mg x min/ml) intravenöse Infusion, Beginn 30 Minuten nach Ende der Pemetrexed- Infusion, einmalige Anwendung am Tag 1 eines 21 tägigen Zyklus, maximal über 6 Zyklen <i>Zusätzlich (beide Kombinationen):</i> - <b>Folsäure</b> (0,35-1mg) oral, täglich, Beginn 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis bis 3 Wochen nach letzter Pemetrexed-Dosis <b>Vitamin B12</b> (1mg) intramuskuläre Injektion, erstmalig ungefähr 7 Tage vor erster Pemetrexed-Dosis, danach Wiederholung alle 9 Wochen bis zum Ende der Chemotherapie
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung	<b>Primäres Zielkriterium:</b> Progressionsfreies Überleben (PFS) entsprechend den RECIST- Kriterien (Version 1.1), durch ein Unabhängiges Radiologisches Labor bestimmt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	<p>Angabe zur Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>PFS war definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und erstem dokumentierten Zeitpunkt einer objektiven Tumorprogression (bestimmt durch IRR) oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p>Die Tumorbewertung (Kopf, Brust, Abdomen, Becken) erfolgte mittels CT und MRT und bei Knochenmetastasen mittels Szintigrafie/Knochenscan (Röntgen nur dann, wenn außerhalb des bildgebenden Bereichs von Brust-Abdomen-Becken).</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Screening-Zeitpunkt (mindestens 28 Tage vor erster Dosierung), danach alle 6 (+1) Wochen nach Randomisierung für Brust, Abdomen, Becken.</p> <p>Hirnmetastasen wurden nur dann alle 6 (+1) Wochen bewertet, wenn diese schon Baseline vorhanden waren, sonst alle 12 (+1) Wochen.</p> <p>Knochenmetastasen wurden bei allen Patienten alle 12 (+1) Wochen nach Randomisierung bewertet.</p> <p>Zusätzlich wurde ein CT oder MRT bei Symptomverschlechterung oder bei erwarteter Progression durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (dokumentiert durch ein unabhängiges Radiologie- Labor), OS und DCR nach 12 Wochen, TTP, IC-TTP, EC-TTP, OS nach 12 und 18 Monaten, DR und TTR</li> <li>• Zusammenhang zwischen Art, Häufigkeit, Ausprägung, Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (AE) und Studienmedikation und alle Laborwertveränderungen (beurteilt nach den Kriterien NCI-CTCAE Version 4.0)</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag ≤ 28 vor erster Dosierung, Tag 1 jedes Zyklus, Tag 15 im ersten Zyklus, Ende der Behandlung oder bei Abbruch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentrationen von Crizotinib (falls erforderlich einschließlich der wirksamen Bestandteile).</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1 (3 und 5 Stunden nach Dosierung) von Zyklus 1,2,3 und 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteile der Patienten, mit jedem Anteil der 8 ALK- Fusionsvarianten der EML4-ALK-Fusionsgene.</li> <li>• TTD bezüglich Schmerzen im Brustkorb, Atemnot oder Husten und Patienten berichteter Krankheitssymptome.</li> <li>• Patienten berichtete Lebensqualität Krankheits- und Behandlungsbedingte Symptome und allgemeiner Gesundheitszustand mittels Fragebogen EORTC QLQ-C30, QLQ-C30, VSAQ-ALK (Validierungsstudie Salgia 2012*) und EQ-5D</li> </ul> <p>Erhebungszeitpunkte: Tag 1 jedes Zyklus (alle Fragebögen), Tag 7 und 15 im ersten Zyklus (nur EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13), Ende der Be-</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>handlung oder bei Abbruch (alle Fragebögen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCRU hinsichtlich Krankenhauseinweisungen und Begleitmedikation für ausgewählte AEs (z. B. hämatologische Ereignisse).</li> </ul> <p><i>* Salgia R, Solomon BJ, Shaw AT, Camidge DR, Evans TL, Kim DW, et al. Visual effects in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with crizotinib. ASCO Meeting Abstracts. 2012;30(15_suppl):7596.</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protocol Amendment 5 (vom 22.05.2012) <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> DCR nach 12 Wochen und TTR wurden als sekundäre Zielkriterien hinzugefügt
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Grundlage der Fallzahlberechnung basierte auf der Annahme eines 6-monatigen PFS in der Chemotherapie-Gruppe (Studienarm B) und einer Verbesserung des PFS um 50 % (bis 9 Monate) in der Crizotinib-Gruppe (Studienarm A). Mittels 1-seitigem Log-Rank-Test, einem Signifikanzniveau von 0,025 und einer Power von 85 % waren 229 PFS- Ereignisse in beiden Studienarmen notwendig um einen Unterschied zwischen beiden Gruppen zu erkennen. Unter der weiteren Annahme einer ungleichmäßigen Patienten- Rekrutierung über eine ungefähre Dauer von 25 Monaten und einem Follow-up von mindestens 8 Monaten nach Randomisierung des letzten Patienten, wurde eine Gesamtpatientenzahl von 294 Patienten benötigt. Unter Berücksichtigung zensierter Ereignisse, z. B. durch mögliche Unstimmigkeiten zwischen Prüfarzt und dem IRR, wurden 40 Patienten zusätzlich eingeschlossen. Insgesamt wurden 334 Patienten für die Randomisierung eingeplant (167 pro Studienarm).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war nach 103 (45%) PFS-Ereignissen geplant (PD-Ereignisse, Bewertung durch IRR und Todesfälle). Zweck der Interimsanalyse war eine vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund von Vergeblichkeit, eine Bewertung der Sicherheit und eine mögliche Neuberechnung der Stichprobengröße. Die Grenze der „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ (Futility) lag bei 0,9303 (basierend auf HR) und unter der Nullhypothesenannahme (kein Unterschied zwischen den Gruppen) lag die Wahrscheinlichkeit einer Beendigung der Studie aufgrund Futility zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bei ca. 64 %. Wenn die Ergebnisse der Interimsanalyse auf schwerwiegende Sicherheitsbedenken hinweisen, sollte der Sponsor mit den Gesundheitsbehörden über eine Beendigung der Studie beraten. Eine Beendigung der Studie aufgrund von Wirksamkeit war nicht zulässig. Weitere Kriterien zum Studienabbruch existierten nicht.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungserfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS)/Website
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1, Randomisierung stratifiziert nach ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlung	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Voice Response System (IVRS)/Website; Open-Label-Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	<p>lungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral, die Rekrutierung und Zuteilung der Patienten erfolgte durch das jeweilige Studienzentrum.</p> <p>Die Patienten im Studienarm B (Standardchemotherapie) wurden per „investigators choice“ zu den Behandlungsgruppen Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin zugeteilt.</p>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	<p>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?</p>	<p>Es handelte sich um eine Open-Label-Studie, Patienten und Untersucher waren nicht verblindet.</p> <p>Die radiologischen Auswertungen zur Tumor-Ansprechrage und zur Tumorprogression wurden von einem unabhängigen radiologischen Labor verblindet durchgeführt, das heißt Daten zu Patienten und erfolgreicher Behandlung wurden nicht mitgeteilt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Crizotinib (Studienarm A) wurde oral als Kapsel verabreicht.</p> <p>Pemetrexed/Cisplatin oder Carboplatin (Studienarm B) wurde jeweils als intravenöse Injektion verabreicht; jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, maximal 6 Zyklen.</p>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p><i>PFS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitiger Log-Rank-Test*</li> <li>• Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung</li> <li>• Cox-Regression mit HR einschließlich des zweiseitigen 95 % CI*</li> <li>• Mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI</li> <li>• zusätzlich die mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI für jeden Stratifizierungslevel</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>*Stratifizierte Auswertung nach Baseline ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p><i>ORR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (auf IRR basierend) für jeden Behandlungsarm mit entsprechenden zweiseitigen 95 % CI unter Anwendung eines F-Verteilung-Verfahrens; Zwischengruppenunterschiede: zweiseitiger Cochran- Mantel-Haenszel (CMH)-Test*; zweiseitiger nicht stratifizierter Test (z.B. Pearson).</li> </ul> <p><i>DCR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wird wie ORR analysiert; Anwendung eines nicht stratifizierten Tests (z.B. Pearson) für Zwischengruppenunterschiede.</li> </ul> <p><i>DR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Methode; mediane Ereigniszeit und das entsprechende zweiseitige 95 % CI für jeden Behandlungsarm;</li> </ul> <p><i>TTR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deskriptive Darstellung</li> </ul> <p><i>TTP, IC-TTP und EC-TTP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht stratifizierter Log Rank Test; Kaplan-Meier-Methode und entsprechende grafische Darstellung; mediane Ereigniszeit (und Quartile) und das entsprechend zweiseitige 95 % CI für jeden Behandlungsarm; HR mit zweiseitigem 95 % CI; Keine Adjustierung der p-Werte für Multiples Testen.</li> </ul> <p><i>OS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einseitiger Log-Rank-Test*; Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung; Cox-Regression mit HR einschließlich des zweiseitigen 95 % CI*; Mediane Ereigniszeit (und Quartile) einschließlich des zweiseitigen 95 % CI für jeden Behandlungsarm; Schätzung der Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier-Methode und Berechnung eines zweiseitigen 95 %</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>CI für log [-log(Ein-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit) unter Verwendung der Normal-Approximation und anschließende Rücktransformation zur Angabe des CI für die Ein-Jahres- Überlebenswahrscheinlichkeit;</p> <p>gleiches Verfahren für OS 18 Monate;</p> <p>Rank-Preserving Structural Failure Time Model (vorgeschlagen von Robin und Tsiatis) und geeignete Erweiterungen (z.B. White et al) für die Crossover- Behandlungsgruppe (gesondert berichtet).</p> <p><i>PRO</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deskriptive Darstellung für Change from Baseline Scores von QLQ-C30, QLQ-LC13 und EQ-5D VAS;</li> </ul> <p>zweiseitiger verbundener t-Test für Unterschiede innerhalb der Behandlungsgruppen;</p> <p>keine Adjustierung für multiples Testen;</p> <p>zweiseitiger Pearson Chi-Quadrat-Test für Zwischengruppenunterschiede</p> <p>Mixed Model for repeated measures für Zwischengruppenunterschiede bezüglich aktueller und Change from Baseline-Scores für EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13 (Domain und Single-Item-Score) und zweiseitiger Test für EQ-5D VAS.</p> <p>Restricted Maximum-Likelihood-Schätzung für alle Parameterschätzer;</p> <p>Sandwich Estimator für Varianzschätzung von Fixed Effects Terms inklusive Restricted Maximum-Likelihood- Schätzung (alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• deskriptive Statistik für jedes Item und Zeitpunkt der VSAQ-ALK</li> <li>• TTD aus QLQ-LC13 (zusammengesetzter Endpunkt aus Schmerz, Kurzatmigkeit und Husten) mittels Kaplan- Meier-Methode;</li> </ul> <p>nicht stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test;</p> <p>Mediane Zeit und entsprechendes zweiseitiges 95 % CI basierend auf Brookmeyer Crowley Methode;</p> <p>Adjustierung für Multiples Testen mittels Hochberg Prozedur.</p> <p><i>Pharmakokinetik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung</li> </ul> <p><i>Pharmakodynamik</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für jede ALK-Variante:</li> </ul> <p>ORR für jeden Behandlungsarm mit entsprechenden zweiseitigen 95 % CI unter Anwendung eines F- Verteilungsverfahren;</p> <p>Mediane PFS (und Quartile) mit entsprechendem zweiseitig-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>gen 95 % CI für beide Behandlungsgruppen;            HR innerhalb der Behandlungsgruppe und entsprechendes zweiseitiges 95 % CI (wurde nur dann berechnet, wenn mindestens ein Ereignis in Subgruppe);            PFS-Schätzungen mittels Kaplan-Meier-Methode einschließlich grafischer Darstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Protein Biomarker</i> Separat berichtet</li> <li>• <i>Pharmakogenomik</i> Ident. Analysen Studie A8081005; Separat berichtet</li> <li>• <i>HCRU</i> Deskriptive Darstellung</li> </ul> <p>*Stratifizierte Auswertung nach Baseline ECOG PS (0-1 oder 2), Hirnmetastasen (Vorhanden oder Nicht-vorhanden) und Herkunft (Asiatisch oder Nicht-asiatisch).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																		
<b>Studienziel</b>																				
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><i>PFS</i></p> <p>Sekundäranalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einfluss der Stratifizierungsfaktoren und anderer Baseline Patientenmerkmale</li> <li>Nicht stratifizierter Log-Rank-Test und Cox-Regression Modell als sekundäre Analyse für PFS. Ein stratifizierter Log-Rank-Test (im SAP enthalten), der nur die Baseline- Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt, die keine großen Ungleichgewichte in ihrer Verteilung zeigen (z. B. 90 % oder mehr Patienten aus einem Strata level); wurde nicht durchgeführt</li> <li>Nichtübereinstimmungsrate bezüglich PFS zwischen Prüfarzt und IRR</li> </ul> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit Zensierung einem Intent-to-treat ähnlichen Ansatz folgend, in welchem Krankheitsprogression oder Tod als PFS betrachtet werden, unabhängig davon wann diese dokumentiert wurden (d. h. keine Zensierung für lange zeitliche Lücken oder Krebstherapie)</li> </ul>																		
<b>Resultate</b>																				
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																			
<b>13a</b>	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Crizotinib</th> <th>Chemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>172</td> <td>171</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>171</td> <td>169</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>172</td> <td>171</td> </tr> </tbody> </table>		Crizotinib	Chemotherapie	a)	172	171	b)	171	169	c)	172	171						
	Crizotinib	Chemotherapie																		
a)	172	171																		
b)	171	169																		
c)	172	171																		
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Crizotinib</th> <th>Chemotherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>vor Behandlung ausgeschlossen</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>44</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>weitere Behandlung abgelehnt</td> <td>7</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>lost to follow-up</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>andere Gründe</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Crizotinib	Chemotherapie	vor Behandlung ausgeschlossen	1	2	Tod	44	46	weitere Behandlung abgelehnt	7	5	lost to follow-up	0	2	andere Gründe	1	1
	Crizotinib	Chemotherapie																		
vor Behandlung ausgeschlossen	1	2																		
Tod	44	46																		
weitere Behandlung abgelehnt	7	5																		
lost to follow-up	0	2																		
andere Gründe	1	1																		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierungsbeginn (erster Patient) 13.01.2011 Zeitpunkt des Daten-Cutoffs 30.11.2013
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



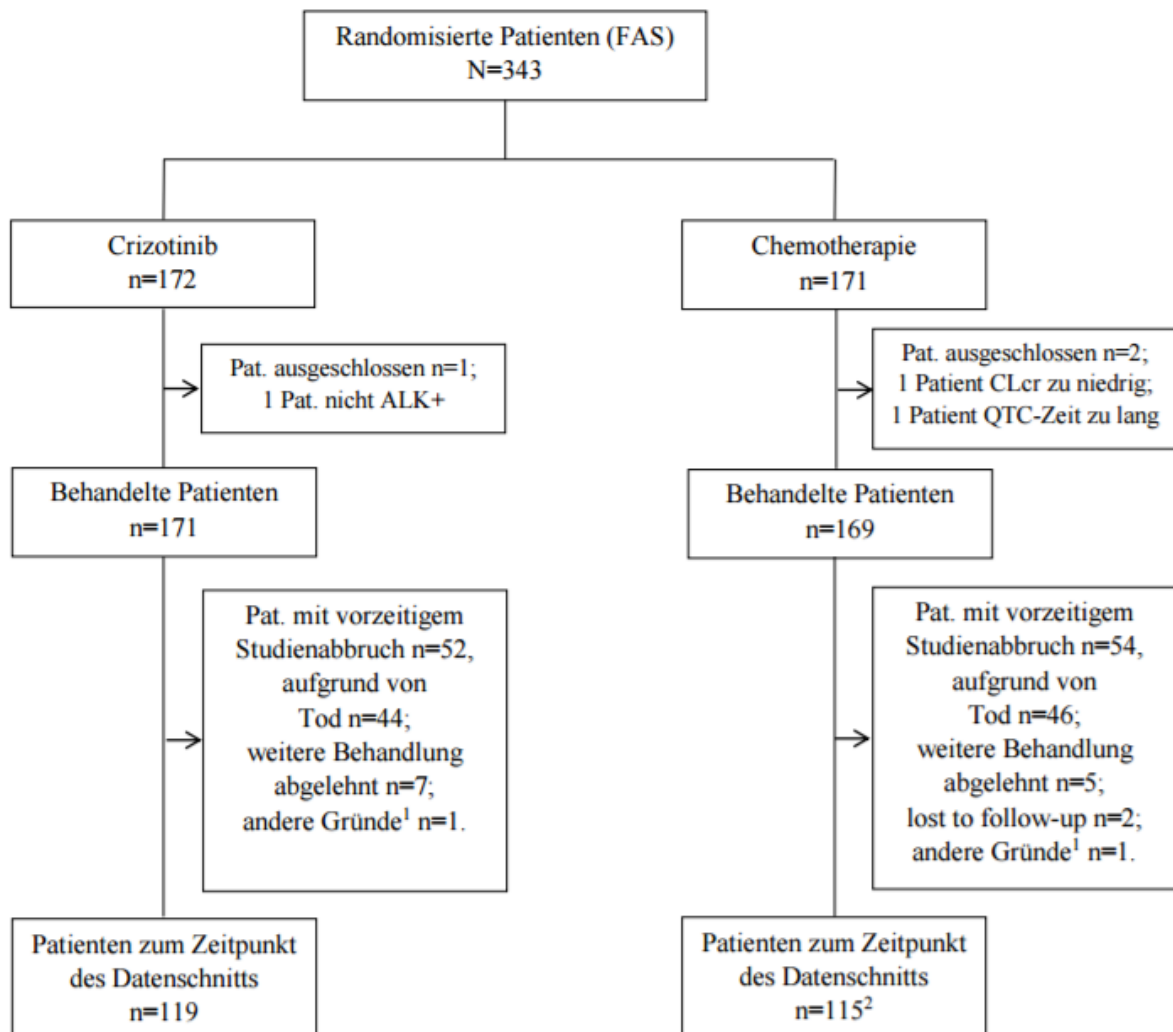
<sup>1</sup> Entscheidung des Prüfarztes<sup>2</sup> Von den 115 Patienten im Chemotherapie-Arm wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Patient mehr mit Chemotherapie behandelt.

Abbildung 4-30 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie PROFILE 1014 [9]

RCT zum Vergleich mit Alectinib für Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die nach Vorbehandlung mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und mit Crizotinib für eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Ceritinib in Frage kommen.

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;ASCEND-5&gt; [8]

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ceritinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel bei Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC, die bereits mit einer Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind</p> <p><u>Behandlungszuteilung:</u></p> <p>Randomisierung der 231 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe (N = 115): Ceritinib (750 mg qd)</li> <li>- Vergleichsgruppe (N = 116): Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), verabreicht jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus</li> </ul> <p><u>Dauer der Behandlung:</u></p> <p>Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt.</p> <p>Auch nach der Progression konnten Patienten in beiden Studien-armen die Therapie mit der jeweiligen Studienmedikation weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten.</p> <p><u>Cross-over:</u></p> <p>Patienten in der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RECIST-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch das BIRC auf die Behandlung mit Ceritinib wechseln.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es vier Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p><u>Amendment 2 vom 23. Mai 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Studienbeginn (Randomisierung von 67 Patienten)</li> <li>- Ausweitung der Einschlusskriterien auf Patienten, die bereits bis zu zwei vorangegangene Chemotherapie-Regime zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC erhalten hatten (zuvor Beschränkung auf nur eine vorangegangene Chemotherapie)</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem (Stadium IIIB oder IV), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die bereits mit einer

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		Platin-basierten Chemotherapie und Crizotinib vorbehandelt sind
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit einer ALK-Genumlagerung, nachgewiesen mittels des von der Food and Drug Administration (FDA) genehmigten Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular Inc)</li> <li>2. NSCLC im Stadium IIIB oder IV</li> <li>3. Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>4. Lebenserwartung <math>\geq</math> 12 Wochen</li> <li>5. ECOG-Performance-Status 0-2</li> <li>6. Vorbehandlung mit Crizotinib in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crizotinib-Behandlung für mindestens 21 Tage</li> <li>- Beendigung der Crizotinib-Behandlung aufgrund von Progression, Intoleranz oder einer anderen Ursache</li> <li>- keine Vorgaben in Bezug auf die Reihenfolge der Vorbehandlung mit Crizotinib bzw. Chemotherapie</li> </ul> </li> <li>7. Vorbehandlung mit ein oder zwei Chemotherapie-Regimen einschließlich einer Platin-basierten Chemotherapie in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation <ul style="list-style-type: none"> <li>- vorangegangene Therapie mit Bevacizumab bzw. Erhaltungstherapie (z. B. mit Bevacizumab) erlaubt, wenn diese Teil des Platin-basierten Therapieregimes war</li> <li>- eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie zählt als ein früheres Therapieregime, wenn das Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auftrat</li> <li>- Chemotherapeutika, die im Rahmen eines 21-tägigen bzw. 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht werden, müssen für mindestens 2 Behandlungszyklen eingesetzt worden sein (es sei denn, die Behandlung wurde nach dem ersten Zyklus aufgrund einer Tumorprogression beendet)</li> <li>- Patienten sollen nicht sowohl Pemetrexed als auch Docetaxel im Rahmen einer Vortherapie erhalten haben</li> </ul> </li> <li>8. Nachweis einer progredienten Erkrankung bei der Aufnahme in die Studie</li> <li>9. Mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1); eine vorhergehend bestrahlte Läsion gilt nur dann als Zielläsion, wenn diese seit der Bestrahlung klare Zeichen einer Krankheitsprogression aufweist</li> <li>10. Toxizitäten bedingt durch frühere antineoplastische Therapien müssen bis zu einem CTCAE-Grad <math>\leq</math> 1 abgeklungen sein (Ausnahme: Alopezie)</li> <li>11. Bei der Screening-Visite müssen die folgenden Laborwerte vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leukozyten <math>\geq</math> 4 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq</math> 1,5 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Thrombozyten <math>\geq</math> 100 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>- Hämoglobin <math>\geq</math> 9 g/dl</li> <li>- Serum-Kreatinin &lt; 1,5 mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance <math>\geq</math> 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel</li> <li>- Gesamtbilirubin &lt; 1,5 x ULN (upper limit of normal); bei Patienten mit Gilbert-Syndrom: Gesamtbilirubin &lt; 3,0 x ULN oder direktes Bili-</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>rubin &lt; 1,5 x ULN</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Amino-transferase &lt; 2,5 x ULN; bei Patienten mit Lebermetastasen jeweils &lt; 5 x ULN</li> <li>- Alkalische Phosphatase &lt; 5,0 x ULN</li> <li>- Serumamylase ≤ 2 x ULN</li> <li>- Serumlipase ≤ ULN</li> <li>- Nüchternblutzucker ≤ 175 mg/dl</li> </ul> <p>12. Während des Screenings müssen die folgenden Laborwerte im Normalbereich liegen bzw. auf den Normalbereich eingestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kalium</li> <li>- Magnesium</li> <li>- Phosphor</li> <li>- Calcium</li> </ul> <p>13. Unterschriebene Einwilligungserklärung</p> <p>14. Bereitschaft und Fähigkeit, den Behandlungsplan zu befolgen sowie an den Studienvisiten, den Labortests und den weiteren Studienabläufen teilzunehmen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Trägerstoffe für Ceritinib (mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Polyvinylpyrrolidon, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat)</li> <li>2. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Pemetrexed, wenn der Prüfarzt Pemetrexed als Kontrollchemotherapie auswählt</li> <li>3. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Docetaxel oder anderen Arzneimitteln, die Polysorbat 80 enthalten, wenn der Prüfarzt Docetaxel als Kontrollchemotherapie auswählt</li> <li>4. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten</li> <li>5. Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis</li> <li>6. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder einer interstitiellen Pneumonitis einschließlich einer klinisch signifikanten Strahlenpneumonitis</li> <li>7. Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor ausgenommen Crizotinib</li> <li>8. Antineoplastische Therapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ausgenommen Crizotinib und höchstens zwei Chemotherapie-Regime</li> <li>9. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung eine Radiotherapie der Lunge erhielten oder die sich noch nicht von Toxizitäten einer Radiotherapie erholt haben (bei einer Radiotherapie anderer anatomischer Lokalisationen gilt eine Grenze von 2 Wochen; eine palliative Radiotherapie von Knochenläsionen ist auch innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn erlaubt)</li> <li>10. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung (2 Wochen bei der Resektion von Hirnmetastasen)</li> <li>11. Bestehen oder Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste (Ausnahmen: vollständig entferntes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder vollständig reseziertes Carcinoma in situ einer an-</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>deren Lokalisation)</p> <p>12. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung oder kardiales Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>- Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz (Klasse III-IV nach NYHA)</li> <li>- unkontrollierte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg</li> <li>- ventrikuläre Arrhythmie</li> <li>- andere kardiale Arrhythmie, die nicht durch eine medikamentöse Therapie kontrolliert wird</li> <li>- QTcF-Intervall <math>&gt; 470</math> ms</li> </ul> <p>13. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung, die die Absorption von Ceritinib signifikant beeinträchtigen könnte (z. B. ulzerative Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Malabsorptions-Syndrom)</p> <p>14. Behandlung mit einem der folgenden Medikamente, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potente Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5</li> <li>- Medikamente mit einer geringen therapeutischen Breite, die vor allem über CYP3A4/5 und/oder CYP2C9 metabolisiert werden</li> <li>- Medikamente, die das QT-Intervall verlängern oder eine Torsades-de-pointes-Tachykardie induzieren können</li> </ul> <p>15. Patienten, die gegenwärtig mit Warfarin (Coumadin®) oder anderen Coumarin-Derivaten behandelt werden</p> <p>16. Einnahme instabiler oder zunehmender Dosen an Cortico-steroiden</p> <p>17. Behandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika, die nicht mindestens eine Woche vor Beginn der Behandlung mit Ceritinib und für die Dauer der Studie unterbrochen werden kann</p> <p>18. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung keine hocheffektive Verhütungsmethode verwenden</p> <p>20. Sexuell aktive Männer, die während der Behandlung sowie für 3 Monate (im Kontrollarm für 6 Monate) nach Ende der Behandlung beim Geschlechtsverkehr kein Kondom tragen</p> <p>21. Patienten mit anderen schweren, akuten oder chronischen Erkrankungen oder anomalen Laborwerten, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnten</p> <p>22. Vorgeschichte einer Pankreatitis oder von durch eine Erkrankung des Pankreas bedingten erhöhten Amylase- oder Lipase-Werten</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der	99 Zentren in 20 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Japan,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	Studiendurchführung	Kanada, Korea, Libanon, Niederlande, Portugal, Russland, Schweiz, Singapur, Spanien, Türkei, UK, USA)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe (N = 115):</u> Ceritinib (750 mg qd) zur oralen Einnahme</p> <p><u>Vergleichsgruppe (N = 116):</u> Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> i. v.) oder Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> i. v.) nach Wahl des Prüfarztes, verabreicht jeweils am 1. Tag eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>Ceritinib sollte täglich möglichst zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte dabei auf leeren Magen mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer leichten Mahlzeit erfolgen. Pemetrexed und Docetaxel wurden entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation appliziert. Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, einer Schwangerschaft, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, dem Tod oder der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten fortgesetzt.</p> <p><u>Begleitmedikation</u> Patienten unter Pemetrexed erhielten zusätzlich eine Begleitmedikation mit Dexamethason (4 mg bid), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde. Außerdem erhielten die Patienten Folsäure (400-1.000 µg qd) sowie Vitamin B12 (1 mg intramuskulär, 7 Tage vor Beginn der ersten Behandlung sowie zu Beginn jedes dritten Zyklus). Patienten unter Docetaxel erhielten eine Begleitmedikation mit Corticosteroiden (z. B. 8 mg bid Dexamethason), die jeweils am Tag der Behandlung sowie am Tag zuvor und danach verabreicht wurde.</p> <p>Alle Patienten erhielten bereits ab Tag 7 vor der Randomisierung eine Prämedikation mit Folsäure und Vitamin B12. Bei Patienten, die in den Ceritinib-Arm randomisiert wurden, wurde diese Begleitmedikation am Tag der Randomisierung beendet.</p> <p><u>Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen</u> Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich. Eine Dosisreduktion unter 300 mg qd Ceritinib war allerdings nicht gestattet. Patienten, die auch diese Dosierung nicht tolerieren konnten, mussten die Therapie beenden. Im Vergleichsarm erfolgten eventuelle Dosisanpassungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	<p>1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS), beurteilt durch das BIRC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache</li> <li>- Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC)</li> <li>- falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation</li> <li>- bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das wichtigste sekundäre Zielkriterium war:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache</li> <li>- falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumoransprechen, erhoben durch Prüfarzt und BIRC: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien</li> <li>b. Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien</li> <li>c. Zeit bis zum ersten Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) <ul style="list-style-type: none"> <li>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis)</li> </ul> </li> <li>d. Dauer des Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache <ul style="list-style-type: none"> <li>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation</li> <li>- Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photo-graphischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1)</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2. PFS, beurteilt durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache</li> <li>- Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt</li> <li>- falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation</li> <li>- bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor dem Beginn der neuen Therapie zensiert</li> </ul> </li> <li>3. Intrakranielles Tumoransprechen, erhoben durch das BIRC: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Intrakranielle Gesamtansprechrate (overall intracranial response rate, OIRR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien</li> <li>b. Intrakranielle Krankheitskontrollrate (intracranial disease control rate, IDCR), definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>len Ansprechen PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) oder einer stabilen Erkrankung (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Hirnläsionen zu Studienbeginn) von Hirnmetastasen als bestes Ansprechen gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien</p> <p>c. Dauer des intrakraniellen Ansprechens, definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) von Hirnmetastasen bis zur intrakraniellen Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschluss nur von Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn</li> <li>- Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der modifizierten RECIST-Kriterien (Version 1.1), die zu Studienbeginn eine Auswahl von bis zu 5 Hirnläsionen als Zielläsionen erlauben</li> </ul> <p>4. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung</li> </ul> <p>5. Patientenberichtete Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13, EQ-5D und LCSS</li> </ul> <p>6. Pharmakokinetik</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Tumorevaluation mittels radiologischer sowie photographischer Evidenz beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression</p> <p>Erhebung patientenberichteter Zielgrößen beim Screening, zu Beginn des 2. und des 3. Zyklus, alle 6 Wochen bis Monat 18 sowie danach alle 9 Wochen bis zur Progression</p> <p>Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, dem Tod oder einer Schwangerschaft.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 236 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 231 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 115 Patienten Ceritinib und 116 Patienten eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel)
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 5 Monate im Ceritinib-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,6 mit einer Power von 90% und



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 161 PFS-Ereignissen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 17-monatigen Rekrutierungsperiode, einer zunehmenden Rekrutierungsrate in den ersten 6 Monaten bzw. einer stabilen Rekrutierungsrate von 15 Patienten pro Monat in den darauffolgenden Monaten, einer Dropout-Rate von 15% sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1, ergab sich so ein Minimum von 236 zu rekrutierenden Patienten (Berechnung mit East 5.4 Software).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war keine Interimsanalyse geplant. Für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden drei Auswertungen geplant: eine erste Interimsanalyse zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, eine weitere Interimsanalyse nach 171 erwarteten Todesfällen sowie eine finale Analyse nach circa 196 erwarteten Todesfällen. Das globale $\alpha$ -Niveau von 2,5% wurde dabei mit Hilfe einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) kontrolliert. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ konnte die Studie vorzeitig beendet werden.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden).
<b>9</b>	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	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IRT-Systems eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FAS (Full Analysis Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip</li> </ul> </li> <li>2. Sicherheitspopulation <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“)</li> </ul> </li> <li>3. PPS (Per-Protocol Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung aller Patienten der FAS-Population, die eine adäquate Tumorevaluation zu Studienbeginn sowie mehr als 5 Wochen nach Studienbeginn hatten (es sei denn, eine Progression trat bereits vor diesem Zeitpunkt auf) und bei denen es zu keiner relevanten Protokollverletzung gekommen war</li> <li>- Relevante Protokollverletzungen waren z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keine histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines NSCLC mit ALK-Genumlagerung</li> <li>○ kein NSCLC im Stadium IIIB oder IV</li> <li>○ Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen, die neurologisch instabil sind und in den zwei Wochen vor Studieneintritt zunehmende Dosen an Steroiden zur Kontrolle von ZNS-Symptomen benötigten</li> <li>○ Vorgeschichte einer karzinomatösen Meningitis</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECOG-Performance-Status 3 oder 4 beim Screening</li> <li>○ keine Vorbehandlung mit Crizotinib</li> <li>○ keine Vorbehandlung mit einer Chemotherapie</li> <li>○ kein Nachweis einer progredienten Erkrankung bei Studieneintritt</li> <li>○ Vorbehandlung mit einer nicht mit den Vorgaben des Studienprotokolls übereinstimmenden Therapie</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progressionsfreies Überleben <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025</li> </ul> </li> <li>2. Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025</li> </ul> </li> <li>3. Gesamtansprechrates (ORR) / Krankheitskontrollrate (DCR) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angabe des Anteils der Patienten mit ORR/DCR</li> <li>- p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test</li> </ul> </li> <li>4. Intrakranielle Gesamtansprechrates (OIRR) / Intrakranielle Krankheitskontrollrate (IDCR) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Angabe des Anteils der Patienten mit OIRR/IDCR</li> <li>- p-Wert für den Gruppenvergleich basierend auf einem Chi-Quadrat-Test</li> </ul> </li> <li>5. Zeit bis zum ersten Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung der Zeit bis zum ersten Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> </li> <li>6. Dauer des (intrakraniellen) Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder)</li> </ul> </li> <li>7. Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik</li> <li>- Schätzung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05</li> </ul> </li> <li>8. Patientenberichtete Zielgrößen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Log-rank-Tests stratifiziert nach ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2) und Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ sowie „Gesamtüberleben“ wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)</li> <li>- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)</li> <li>- Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)</li> <li>- Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)</li> <li>- Tumorlast (SOD der Zielläsionen &lt; Median vs. SOD der Zielläsionen ≥ Median)</li> <li>- Ansprechen auf die vorangegangene Crizotinib-Therapie (CR/PR vs. nicht CR/PR)</li> <li>- Hirnmetastasen zu Studienbeginn, evaluiert durch das BIRC gemäß den RECIST-Kriterien Version 1.1 (vorhanden vs. nicht vorhanden) (nur für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“)</li> </ul> <p>Für sicherheitsrelevante Endpunkte wurde außerdem eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)</li> <li>- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)</li> <li>- Hautfarbe (kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz vs. andere)</li> </ul> <p>Für die Endpunkte aus den Komplexen „Tumoransprechen“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ wurden – sofern noch nicht a priori geplant – Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen post hoc durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>- ECOG-Performance-Status (0 vs. 1 / 2)</li> <li>- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (vorhanden vs. nicht vorhanden)</li> <li>- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik)</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholung der primären Auswertung (basierend auf der Tumorevaluation durch das BIRC) basierend auf der Tumorevaluation durch den Prüferarzt</li> <li>- Wiederholung der primären Auswertung für die PPS- sowie die Sicherheitspopulation</li> <li>- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata aus der klinischen Datenbank</li> <li>- Wiederholung der primären Auswertung mit Hilfe einer unstratifizierten Analyse (Cox-Modell und Logrank-Test)</li> <li>- Auswertung des progressionsfreien Überlebens basierend auf Progressions-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
		<p>ereignissen festgestellt entweder durch das BIRC oder den Prüfarzt (je nachdem, welches Ereignis früher eintrat)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis</li> <li>- Wiederholung der primären Auswertung ohne Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Zensierungsgrund, da auch nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie weiterhin Tumorevaluationen erfolgten</li> <li>- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer Progression nach zwei fehlenden Tumorevaluationen als Ereignis</li> </ul> <p>Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholung der primären Auswertung für die PPS-Population</li> <li>- Adjustierung des Cross-over-Effekts mit Hilfe der RPSFT (rank-preserving structural failure time)-Methode (169;170)</li> </ul> <p>Auch für den Endpunkt „Tumoransprechen“ (ORR, DCR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) wurde eine Auswertung basierend auf den Tumorevaluationen durch das BIRC sowie den Prüfarzt durchgeführt.</p> <p><u>Adjustierung für multiples Testen:</u></p> <p>Die Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunkts „Gesamtüberleben“ sollte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgen (hierarchische Testprozedur).</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a. Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceritinib: n = 115</li> <li>- Chemotherapie: n = 116</li> </ul> <p>b. Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceritinib: n = 115</li> <li>- Chemotherapie: n = 113</li> </ul> <p>c. Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceritinib: n = 115</li> <li>- Chemotherapie: n = 116</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	<p>Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der Primäranalyse am 26. Januar 2016 beendet hatten:</p> <p>1. Ceritinib: 82 von 115 (71,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression: n = 56</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod: n = 9</li> <li>- unerwünschte Ereignis: n = 6</li> <li>- Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 5</li> </ul> - Entscheidung des Patienten: n = 6 2. Chemotherapie: 108 von 116 (93,1%) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression: n = 82</li> <li>- Tod: n = 5</li> <li>- unerwünschte Ereignis: n = 8</li> <li>- Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 5</li> <li>- Entscheidung des Patienten: n = 8</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Juli 2013 und November 2015. Die Primäranalyse fand am 26. Januar 2016 statt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

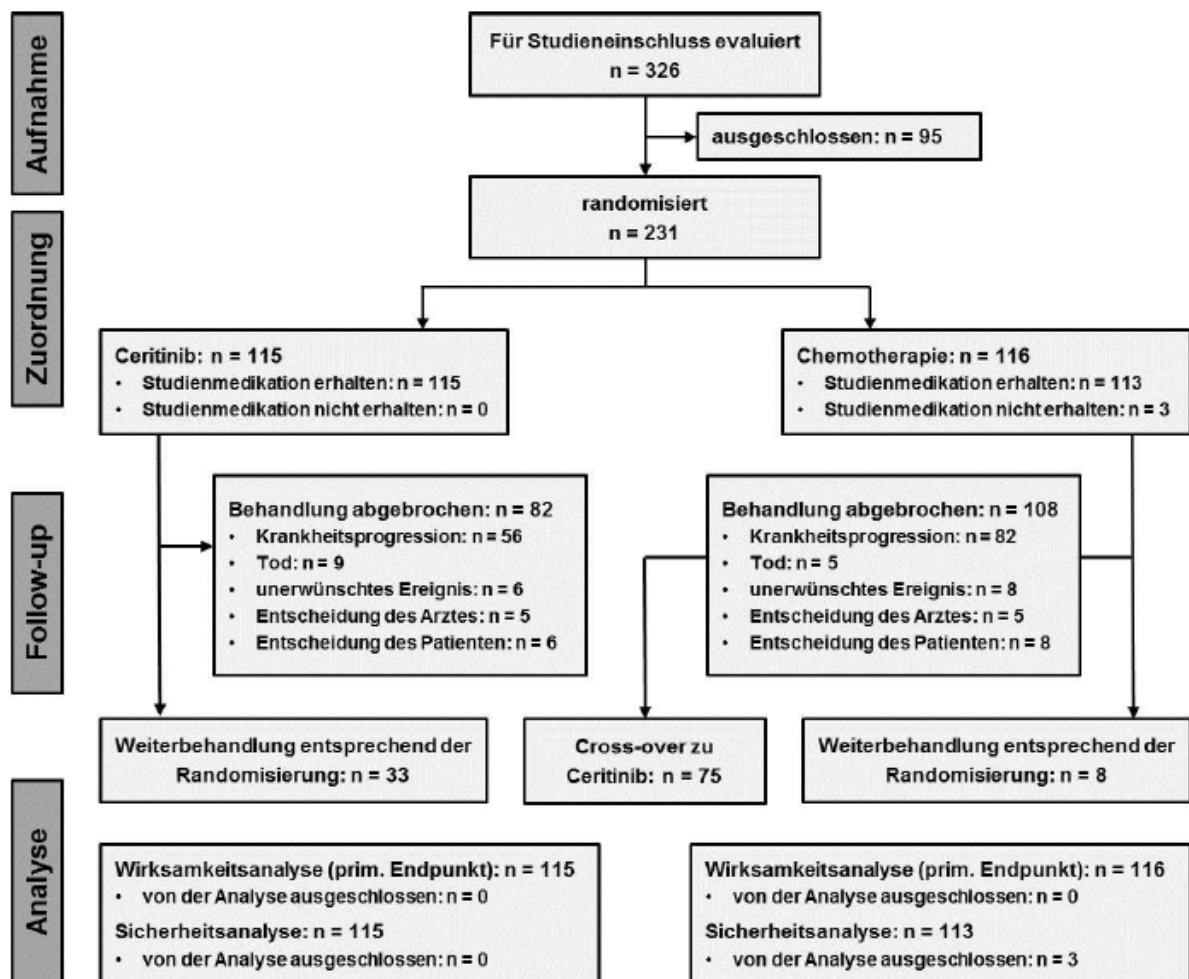


Abbildung 4-31 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie ASCEND-5 (Primär-analyse vom 26. Januar 2016) [8]

**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.*



Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alectinib

Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <NP28761>

**Studie: NP28761**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Primärer Studienbericht: NP28761/AF-002JG – a Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Report No. 1061912. May 2015.	CSR 05/2015 [56]
Studienprotokoll V8: NP28761: Clinical Study Protocol – A Phase I/II Study of the ALK Inhibitor CH5424802/ RO5424802 in Patients with ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated with Crizotinib. Protocol No.AF-002JG (NP28761). Version 8.0 Stand April 2016. 2016.	Roche 2016 [87]
Zusätzliche Auswertungen zu den Studien NP28761 und NP28673	Roche 2017 [86]
Gadgeel, S. M., Gandhi, L., Riely, G. J., Chiappori, A. A., West, H. L. et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. The Lancet. Oncology 2014; 15(10): 1119-28.	Gadgeel 2014 [29]
Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016; 34(34): 4079-4085.	Gadgeel 2016 [70]
Shaw, A. T., Gandhi, L., Gadgeel, S., Riely, G. J., Cetnar, J. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. The Lancet Oncology 2016; 17(2): 234-242.	Shaw 2016 [69]
Roche. 90-DAY SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802). September 2015. 2015.	Roche 2015 [83]
Roche. EU SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802) - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. Stand: Juli 2016. 2016.	Roche 2016 [85]
Roche. CLINICAL OVERVIEW ADDENDUM SECTION 2.5 Alectinib - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. 2016.	Roche 2016 [84]

**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:

---

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt.

---

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 Studie wurde einarmig durchgeführt.

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 Studie wurde einarmig durchgeführt.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüfer waren gegenüber der Behandlung nicht 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       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die einarmige Studien zu Alectinib NP28761 wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung jeweils als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einigen Endpunkten belastbar interpretierbar.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie NP28761 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als hoch verzerrt eingestuft. Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmbar und robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns ist.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt Tumoransprechen berücksichtigte Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen als hoch verzerrt eingestuft. Da das Tumoransprechen den Behandlungseffekt bei Tumorerkrankungen, für die Spontanremissionen nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich sind, gegenüber der natürlichen Erkrankung plausibel darstellen kann ist es im vorliegenden Dossier ein belastbarer Endpunkt (siehe auch 4.4.1). [101]

---

**Endpunkt: ZNS-Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt ZNS-Ansprechen berücksichtigte Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt ZNS-Ansprechen als hoch verzerrt eingestuft. Analog zum Tumoransprechen ist auch das ZNS-Ansprechen dennoch ein belastbarer Endpunkt in einarmigen onkologischen Studien (siehe auch 4.4.1). [101]

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt progressionsfreies Überleben berücksichtigte Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben als hoch verzerrt eingestuft.

---

**Endpunkt: Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-C30) berücksichtigte Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-C30) als hoch verzerrt eingestuft.

---



**Endpunkt: Symptomatik erhoben mittels EORTC-QLQ-LC13****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-CLC13) berücksichtigte Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik (mittels EORTC-QLQ-LC13) als hoch verzerrt eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels EORTC-QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC-QLQ-C30) wurde nur in einer der beiden einarmigen Studien zu Alectinib (NP28761) erhoben. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch verzerrt eingestuft.

---

**Verträglichkeitsendpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „as treated“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für die Endpunkte zur Verträglichkeit berücksichtigten Studie NP28761 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkten als hoch verzerrt eingestuft. Dennoch handelt es sich hierbei um belastbare Endpunkte (siehe auch 4.4.1)

---

Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <NP28673>

**Studie: NP28673**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Primärer Studienbericht: NP28673 – An open-label, non-randomized, multicenter Phase I/II trial of RO5424802 given orally to non-small cell lung cancer patients who have ALK mutation and who have failed crizotinib treatment. Report No.1060154. May 2015.	CSR 05/2015 [55]
Studienprotokoll Version 6: NP28673: Clinical Study Protocol – AN OPEN-LABEL, NON-RANDOMIZED, MULTICENTER PHASE I/II TRIAL OF R05424802 GIVEN ORALLY TO NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WHO HAVE ALK MUTATION AND FAILED CRIZOTINIB TREATMENT. Version: 6. April 2016. Stand: 14.04.2016. 2016.	Roche 2016 [90]
Zusätzliche Auswertungen zu den Studien NP28761 und NP28673	Roche 2017 [86]
Gadgeel, S. M., Shaw, A. T., Govindan, R., Gandhi, L., Socinski, M. A. et al. Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016; 34(34): 4079-4085.	Gadgeel 2016 [70]
Ou, S. H., Ahn, J. S., De Petris, L., Govindan, R., Yang, J. C. et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol 2016; 34(7): 661-8.	Ou 2016 [68]
Roche. 90-DAY SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802). September 2015. 2015.	Roche 2015 [83]
Roche. EU SAFETY UPDATE REPORT FOR ALECTINIB (RO5424802) - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. Stand: Juli 2016. 2016.	Roche 2016 [85]
Roche. CLINICAL OVERVIEW ADDENDUM SECTION 2.5 Alectinib - Day 120 Responses - STUDY NP28761/NP28673. 2016.	Roche 2016 [84]

#### **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:

\_\_\_\_\_  
Aufgrund des einarmigen Studiendesigns fand keine Randomisierung statt.

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**

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

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 Studie wurde einarmig durchgeführt.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht 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       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die einarmige Studien zu Alectinib NP28673 wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung jeweils als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einigen Endpunkten belastbar interpretierbar.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie NP28673 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als hoch verzerrt eingestuft. Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmbar und robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns ist.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt Tumoransprechen berücksichtigte Studie NP28673 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen als hoch verzerrt eingestuft. Da das Tumoransprechen den Behandlungseffekt bei Tumorerkrankungen, für die Spontanremissionen nicht nachgewiesen bzw. äußerst unwahrscheinlich sind, gegenüber der natürlichen Erkrankung plausibel darstellen kann ist es im vorliegenden Dossier ein belastbarer Endpunkt (siehe auch 4.4.1). [101]

---



**Endpunkt: ZNS-Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung des ZNS-Ansprechens wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt ZNS-Ansprechen berücksichtigte Studie NP28673 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt ZNS-Ansprechen als hoch verzerrt eingestuft. Analog zum Tumoransprechen ist auch das ZNS-Ansprechen dennoch ein belastbarer Endpunkt in einarmigen onkologischen Studien (siehe auch 4.4.1). [101]

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde durch ein unabhängiges, hinsichtlich der Behandlung verblindetes Komitee (IRC) vorgenommen

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für den Endpunkt progressionsfreies Überleben berücksichtigte Studie NP28673 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben als hoch verzerrt eingestuft.

---

**Verträglichkeitsendpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde einarmig und daher offen durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „as treated“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die für die Endpunkte zur Verträglichkeit berücksichtigten Studie NP28673 ist eine einarmige, multizentrische interventionelle Studie mit Alectinib als verabreichter Studienmedikation. Aufgrund des Studiendesigns werden die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkten als hoch verzerrt eingestuft. Dennoch handelt es sich hierbei um belastbare Endpunkte (siehe auch 4.4.1)

---

Weitere Untersuchungen mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten von der Flatiron Health Datenbank

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Roche. Technisches Dokument zum adjustierten Vergleich mit Daten aus Flatiron Health Datenbank. 2017.	Roche 2017 [16]

**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:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, fand keine Randomisierung statt.

---

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:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, wurde nicht nach verschiedenen Gruppen unterschieden.

---

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:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, wurde nicht nach verschiedenen Gruppen unterschieden.

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, fand keine Verblindung statt.

---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, fand keine Verblindung statt.

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Daten der Flatiron Health Datenbank wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einem Endpunkt belastbar interpretierbar.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich um Daten aus einer Datenbank handelt, fand keine Verblindung statt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

\*Interpretiert als konsekutiver Patienteneinschluss (s. Kap. 4.4.1)

---

**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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden als hoch verzerrt eingestuft. Dennoch handelt es sich hierbei um einen belastbaren Endpunkt (siehe auch 4.4.1), da er eindeutig bestimmbar und robust gegenüber verzerrungsanfälligen Aspekten ist.

---

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <PROFILE 1014 (A8081014)>

**Studie: PROFILE 1014 (A8081014)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Pfizer Pharma GmbH. Crizotinib (XALKORI®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen [online]. Stand: 18.12.2015. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf</a> [Zugriff: 19.08.2016]. 2015.	[9]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. IQWiG-Berichte – Nr. 396. Auftrag: A16-26. Version: 1.0. [online]. Stand: 27.05.2016. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1413/2016-05-27_A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf</a> [Zugriff: 07.02.2017]. 2016.	[13]
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 16.06.2016. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205.pdf</a> [Zugriff: 25.03.2017]. 2016.	[14]

**Die folgende Einschätzung zum Verzerrungspotenzial wurde ohne Veränderung aus dem Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. Es wurden dabei lediglich die Endpunkte berücksichtigt und hier dargestellt welche zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Alectinib verwendet wurden.**

#### 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 zentral randomisierte Studie, bei der die Zuteilung mittels validierter Software erfolgte.“

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     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:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder Patient noch Behandler waren verblindet. Die Beurteilung der Tumorprogression wurde unabhängig (IRR) durchgeführt, die radiologischen Befunde wurden demnach verblindet begutachtet.“

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie, d.h. weder Patient noch Behandler waren verblindet. Die Beurteilung der Tumorprogression wurde unabhängig (IRR) durchgeführt, die radiologischen Befunde wurden demnach verblindet begutachtet.“

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:

---



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

„Aufgrund der offenen Studiendurchführung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingestuft.“

Im Kontext dieses Dossiers wurde der Vergleich dieser Datenquellen mit den Studien NP28761 und NP28673 bewertet. Ergänzend zu den obigen Angaben wird das Verzerrungspotenzial im Kontext des Dossiers in allen Fällen als hoch bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet. „

**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:

„Den Patienten war es möglich, nach Tumor-Progression auf Crizotinib zu wechseln. Dieses Switching von Patienten im Chemotherapiearm nach Erreichen des Endpunkts PFS stellt sich wie folgt dar: Zum Zeitpunkt des aktuell verfügbaren und hier dargestellten Datenschnitts haben 120 (70%) auf eine Therapie mit Crizotinib gewechselt. Dadurch wird möglicherweise das OS für den Chemotherapiearm deutlich überschätzt.“

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

„Durch das oben beschriebene Switching der Patienten im Chemotherapiearm zu Crizotinib (nach Tumorprogression) ist dieser Endpunkt potenziell zuungunsten von Crizotinib verzerrt. Es ist daher von einem hohen Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben auszugehen.“

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Die Tumorprogression wurde objektiv durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung (IRR) vorgenommen.“

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

„Der primäre Studienendpunkt PFS ist definiert als die Dauer von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod. Die Tumorprogression wird objektiv durch eine unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung (IRR) festgestellt. Bei der Auswertung wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es werden alle randomisierten Patienten (FA-Population) berücksichtigt. Die Auswertung dieses primären Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die unabhängige, verblindete, radiologische Beurteilung der Tumorprogression ist für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen, da folglich die offene Studiendurchführung keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse hat.“

**Endpunkte:** EORTC QLQ-C30 (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Dimensionen)  
EORTC QLQ-LC13 (Morbidität)  
Zeit bis zur Verschlechterung (TTD; Morbidität)

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

„Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben.“

**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:

„Durch die geringere Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen.“

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

„Lebensqualität und Tumor-spezifische Symptome sowie die gesundheitsbezogene Funktion werden von den Patienten berichtet, die Kenntnis über ihre Therapiezuweisung haben. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor. Durch die geringere Zahl der Patienten, für die zum Zeitpunkt EOT (*end of treatment*) Angaben zu diesem Endpunkt vorliegen, ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht auszuschließen. Aus diesem Grund und der offenen Studiendurchführung, welches zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt, ist insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt auszugehen.“

**Endpunkte:**

**Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)**  
**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten**  
**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:**

- Anämie
- Asthenie
- Bradykardie
- Verstopfung
- Diarrhoe
- Übelkeit
- Erbrechen
- Schwindel
- Atemnot
- Ödem
- QT-Intervallverlängerung
- Müdigkeit
- Hepatotoxizität
- Interstitielle Lungenerkrankung
- Leukopenie
- Hautausschlag
- Infektion der oberen Atemwege
- Sehstörung

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch die offene Studiendurchführung war der Endpunkterheber nicht verblindet

**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:

„Für Patienten im Crizotinibarm kann die Wahrscheinlichkeit, dass UE berichtet werden, aus folgenden Gründen höher sein als im Chemotherapiearm:

- Durch die im Median um ca. viereinhalb Monate längere Behandlungszeit mit Crizotinib (47,4 Wochen) als mit Pemetrexed oder Docetaxel (18 Wochen) besteht für die Patienten in der Crizotinib-Behandlungsgruppe ein längerer Beobachtungszeitraum
- 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 1014 berichtet
- Für Patienten im Chemotherapiearm sieht das Studienprotokoll vor, dass sie nach Erreichen des Endpunkts PFS mit Crizotinib behandelt werden können. Die bei diesen Patienten auftretenden UE werden jeweils bis zum Zeitpunkt des Switch unter der Chemotherapie dokumentiert und berichtet. Ereignisse der Switch-Patienten unter Crizotinib auftreten, werden separat im Studienbericht dargestellt.

Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf der Basis eines rohen relativen Risikos, welches als Verhältnis des prozentualen Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie berechnet wird, wäre dadurch deutlich zuungunsten von Crizotinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet.“

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

„Insgesamt ist von einem deutlichen Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse auszugehen. Der Grund hierfür ist die fehlende Verblindung. Des Weiteren ist durch die längere Behandlungsdauer im Crizotinibarm die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE per se höher. Es ist davon auszugehen, dass die potenziellen Risiken von Crizotinib überschätzt werden, sofern ein „naiver“ Vergleich der absoluten (oder relativen) Auftretenshäufigkeiten von UE angestellt wird.“

„Abhilfe schafft die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses der jeweils interessierenden Kategorie. Dargestellt werden jeweils die medianen Zeiten bis zum Ereignis (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls) und als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Crizotinib versus Chemotherapie das Hazard Ratio (einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Wertes). Durch diese Analyse, bei der das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten des Ereignisses betrachtet wird (tritt das Ereignis im Studien- bzw. Beobachtungsintervall nicht auf, wird die Zeit für einen solchen Patienten als mit der maximalen Beobachtungszeit zensiert in die Analyse einbezogen), besteht sehr gute Vergleichbarkeit und das zeitbezogene Risiko für das Auftreten des unerwünschten Ereignisses (der Hazard bzw. der daraus resultierende Effektschätzer, das Hazard Ratio) ist prinzipiell unverzerrt.“

## Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ASCEND-5 (CLDK378A2303)

## Studie: ASCEND-5 (CLDK378A2303)

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. Ceritinib (Zykadia®) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A: Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten, fortgeschrittenen, ALK-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. Stand: 27.09.2016. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1687/2016-09-27_Modul4A_Ceritinib.pdf</a> [Zugriff: 24.01.2017]. 2016.	[8]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). IQWiG-Berichte – Nr. 471. Auftrag: A16-62. Version: 1.0 [online]. Stand: 22.12.2016. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1688/2017-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Ceritinib-2016-10-01-D-259.pdf</a> . 2016.	[10]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ceritinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-62. IQWiG-Berichte – Nr. 490. Auftrag: A17-05. Version: 1.1 [online]. Stand: 01.03.2017. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_Addendum.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1755/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_Addendum.pdf</a> [Zugriff: 17.03.2017]. 2017.	[12]
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [online]. Stand: 16.03.2017. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf</a> [Zugriff: 22.03.2017]. 2017.	[11]

Die folgende Einschätzung zum Verzerrungspotenzial wurde ohne Veränderung aus dem Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers übernommen. Es wurden dabei lediglich die Endpunkte berücksichtigt und hier dargestellt welche zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Alectinib verwendet wurden.

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

„Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.“ [8]

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 [8]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:



„Es handelt sich um eine offene Studie [8]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib- Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

„Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (13;123-125). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ASCEND-5 daher als „niedrig“ eingestuft.“

Im Kontext dieses Dossiers wurde der Vergleich dieser Datenquelle mit den Studien NP28761 und NP28673 bewertet. Ergänzend zu den obigen Angaben wird das Verzerrungspotenzial im Kontext des Dossiers in allen Fällen als **hoch** bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie. [8] Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib- Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte [8], muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ceritinib ausgegangen werden.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

„Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (64,7%) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Ceritinib wechselte und die Auswirkungen der Ceritinib-Therapie in der ITT-Analyse somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleichsarm, wirkt sich also zuungunsten von Ceritinib aus. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt Tumoransprechen – Gesamtansprechrates****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Tumorsprechen – Krankheitskontrollrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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

---



**Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrates****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Gesamtansprechrates“ daher als „niedrig“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     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:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Intrakranielle Krankheitskontrollrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Evaluation der radiologischen Evidenz zur Beurteilung des intrakraniellen Tumoransprechens erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), dem die Behandlungszuteilung nicht bekannt war.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings erfolgte die Evaluation der radiologischen Evidenz durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC), so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Intrakranielles Tumoransprechen – Dauer des intrakraniellen Ansprechens“ daher als „niedrig“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im CeritinibArm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-LC13)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.“

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie (118). Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritini-bArm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (5,4 Monate vs. 1,6 Monate), muss zudem von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft“

---

**Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie [8]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im CeritinibArm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe).“ [8]

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [114]. Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).“

---



**Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie [8]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe)“

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [114]. Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1)“

---

**Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Es handelt sich um eine offene Studie [8]. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Substanzen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö unter Ceritinib, Knochenmarksuppression unter Pemetrexed sowie Knochenmarksuppression, Flüssigkeitsretention, Neuropathie und Alopezie unter Docetaxel) keine zuverlässige Verblindung der Patienten erlaubt hätten und die intravenöse Verabreichung eines Placebos für Patienten im Ceritinib-Arm deshalb als nicht zumutbar erachtet wurde.“

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (115 der 115 Patienten in der Ceritinib-Gruppe und 113 der 116 Patienten in der Chemotherapie-Gruppe).“ [8]

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

„Die mittlere Behandlungsdauer betrug 36,4 Wochen im Interventionsarm im Vergleich zu 13,4 Wochen im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Ceritinib-Therapie auszugehen.“

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

„Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des charakteristischen Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [114]. Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mittlere Behandlungsdauer 36,4 Wochen) gegenüber dem Vergleichsarm (mittlere Behandlungsdauer 13,4 Wochen) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Ceritinib-Therapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1)“

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.



- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

---

---