

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Alectinib (Alecensa[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	42
4.2.5.3 Meta-Analysen	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	83
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	84
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	84
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	88
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT	88

4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	92
4.3.1.3.1.2.1	Krankheitsfreies Überleben – RCT	92
4.3.1.3.1.2.2	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT	101
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	105
4.3.1.3.1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 – RCT	105
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	111
4.3.1.3.1.4.1	Generelle Verträglichkeit	114
4.3.1.3.1.4.2	Spezifische Verträglichkeit.....	121
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	124
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	131
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	133
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	133
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	133
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	133
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	134
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	134
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	137
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	137
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	137
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	137
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	137
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	138
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	140
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	140
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	141
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	141
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	142
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	142
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	143
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	143
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	143
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	154
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	154
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	154
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	154

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	155
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	155
4.6 Referenzliste.....	156
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	167
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	174
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	178
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	179
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	209
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	248

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA (Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-4: Komponenten und MIDs des SF-36v2	48
Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie ALINA (ITT-Population), in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen.....	58
Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests	60
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	88
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	90
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS)	92

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-22: Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für das ZNS-DFS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	99
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	101
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	103
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (MID = 15 Punkte) des subjektiven Gesundheitszustands zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand der EQ-5D VAS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PRO-Population.....	103
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36v2	105
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit Bewertung für den SF-36v2 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	107
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand des SF-36v2 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PRO-Population	108
Tabelle 4-33: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte	111
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population	121
Tabelle 4-37: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	125
Tabelle 4-38: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau	126

Tabelle 4-39: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen.....	127
Tabelle 4-40: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	128
Tabelle 4-41: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population.....	129
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Alter“ aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-43: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	134
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	134
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	135
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	135
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	136
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	138
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	138
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	139
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	141
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-55: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA (Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	154
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALINA.....	210
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALINA	249

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen der Wirksamkeit und Verträglichkeit in ALINA	43
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 3: Design der Studie ALINA.....	78
Abbildung 4: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit.....	81
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	91
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das krankheitsfreie Überleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	97
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das ZNS-DFS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	117
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE \geq Grad 3 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	117
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	118
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 4 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	118
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 5 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	119
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023	119
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023.....	120
Abbildung 15: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie ALINA, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023.....	247

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse Event Group Term
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BICR	Unabhängige zentralen Überprüfung (Blinded Independent Central Review)
BP	Körperliche Schmerzen (Bodily Pain)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Kreatin-Phosphokinase (Creatine Phosphokinase)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GH	Allgemeiner Gesundheitszustand (General Health)
HLGT	High Level Group Term
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängige Prüfeinrichtung (Independent Review Facility)
ITT	Intention to treat
IxRS	Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mentaler Gesundheitszustand (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MH	Psychisches Wohlbefinden (Mental Health)
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institut
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCS	Körperlicher Gesundheitszustand (Physical Component Summary)
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PF	Körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Functioning)
PORT	Postoperative Radiotherapie
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RE	Emotionale Rollenfunktion (Role-Emotional)
RMP	Risiko Management Plan
RP	Körperliche Rollenfunktion (Role-Physical)
RR	Relatives Risiko
SAF-Population	Safety-Population
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SF	Soziale Funktionsfähigkeit (Social Functioning)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Zeit bis zum Ereignis (Time-to-Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung
VT	Vitalität (Vitality)
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichtherapie

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.

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) (1).

Entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 5.1 der Fachinformation wurden die Patienten der Zulassungsstudie gemäß der 7. Version der Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) Kriterien zur Stadieneinteilung in den Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA eingeschlossen (1). Dabei handelt es sich um ein Patientenkollektiv, für das die aktuellen Leitlinien eine adjuvante systemische Therapie zur Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit und damit der Kuration empfehlen (2–5). Durch Einschluss eines Patienten in die Studie dokumentiert der Prüfarzt, dass er aus klinischer Sicht aufgrund eines hohen Rezidivrisikos eine aktive, systemische Therapie als angezeigt ansieht.

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung zu Alectinib beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu bewerten?

Während das abschließende Beratungsergebnis einer am 13.06.2024 durchgeführten Beratung noch ausstehend ist, hat der Gemeinsame Bundesausschluss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 "zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA" folgende ZVT festgelegt:

„Für Patienten im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm):

- Beobachtendes Abwarten
- oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“ (6).

Der G-BA führte dazu weiterhin aus, dass „aktuelle Leitlinien übereinstimmend eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in der adjuvanten Therapiesituation empfehlen.

Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen. Aus der Evidenz leitet sich des Weiteren ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind“ (6).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der aktiven systemischen Therapie als ZVT, die aus dem Beratungsgespräch am 16.05.2018 resultierte. Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V (AM-Nutzen-V) ist zudem mindestens eines der drei Kriterien, die dem G-BA die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Festlegung der ZVT ermöglichen, erfüllt. Auch in der klinischen Praxis ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie bis heute der etablierte Standard für die adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Das weithin präferierte Schema ist dabei die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed. Entsprechend der Empfehlungen in den aktualisierten Leitlinien wird auch im deutschen Versorgungsalltag beim ALK-positiven und generell beim nicht-plattenepithelialen NSCLC bevorzugt Pemetrexed eingesetzt; in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen kommt als Alternative hauptsächlich Vinorelbin in Frage (2, 7, 8).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Daten aus der randomisierten kontrollierten Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) ALINA, in der Alectinib mit platinbasierter Chemotherapie verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte. Die Indikation für eine adjuvante Therapie mit Alectinib beruht für alle Patienten des Anwendungsgebietes gleichermaßen auf einem hohen Rezidivrisiko und einem ALK-positiven NSCLC Status. Entsprechend bestätigte der Prüfarzt durch Einschluss eines Patienten in die Studie ALINA, dass er aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine aktive systemische Therapie als indiziert ansah. Da die Therapie mit Alectinib zudem als Monotherapie nach vollständigen Tumorresektion erfolgt und gänzlich auf eine platinbasierte Chemotherapie verzichtet werden kann, spielt eine etwaige Eignung für eine solche Therapie für die Nutzenbewertung keine Rolle. Folglich wird für die Nutzenbewertung die Darstellung einer einzigen Population gewählt.

In der Studie ALINA erhielten die Patienten im Kontrollarm nach Wahl des Prüfarztes eines der folgenden platinbasierten Chemotherapie-Regime: Cisplatin/Vinorelbin, Cisplatin/Gemcitabin oder Cisplatin/Pemetrexed. Traten unter der Behandlung mit Cisplatin inakzeptable Toxizitäten auf, konnte in den genannten Regimen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Das Häufigste in der Studie ALINA verabreichte Chemotherapie-Regime war Platin/Pemetrexed (96 Patienten, 80 %), gefolgt von Platin/Vinorelbin (23 Patienten, 19,1 %). Ein Patient erhielt Cisplatin/Gemcitabin. Als Platin-Komponente erhielten 11,7 % der Patienten (14 von 120 Patienten) Carboplatin entweder mit Pemetrexed (12 Patienten) oder mit Vinorelbin (2 Patienten).

Somit wurde die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 festgelegte ZVT in der Studie ALINA adäquat umgesetzt.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im neu zugelassenen adjuvanten Anwendungsgebiet wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, inklusive „in-process & other non-indexed citations“), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) durchgeführt sowie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) und EU Clinical Trials register (EU CTR) nach relevanten Studien gesucht. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Des Weiteren wurden die Webseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durch zwei Personen unabhängig voneinander durchsucht, um mögliche zusätzliche Ergebnisse der bereits zuvor als relevant beurteilten Studie ALINA zu identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien:

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Alectinib Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Alectinib

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus: ^b <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Docetaxel oder Paclitaxel. • Bei Unverträglichkeiten gegenüber Cisplatin kann Cisplatin in den oben genannten Kombinationen durch Carboplatin ersetzt werden. 	A3	Andere Interventionen
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA am 16.05.2018</p>				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP, Statistical Analysis Plan), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical Study Report) der identifizierten Studie ALINA sowie weiterer Analysen entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene für die relevante Studie ALINA bewertet. Berichtet wird der aktuelle Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für beide Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in der Studie verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen wurden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt. Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt.

Das Studiendesign und die Durchführung der Studie wurden im Dossier nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) beschrieben. Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Merkmale betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde die RCT ALINA, in welcher Alectinib mit platinbasierter Chemotherapie verglichen wird, herangezogen.

Die Studie ALINA ist eine offene kontrollierte randomisierte multizentrische internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA (UICC/AJCC Stadieneinteilung, 7. Auflage) mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Tumoresektion (9, 10). Die Teilnehmer der Studie mussten sich vier bis zwölf Wochen vor Studienbeginn einer Komplettresektion ihres NSCLC unterzogen haben, eine ALK-positive Erkrankung aufweisen und für eine platinbasierte Therapie geeignet sein. Zudem durften Studienteilnehmer innerhalb der letzten fünf Jahre keine systemischen Krebstherapien (einschließlich ALK-Inhibitoren) erhalten haben. Patienten mit einer vorherigen adjuvanten Radiotherapie des NSCLC wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, mit Ausnahme einer neoadjuvanten Radiotherapie, die mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen worden war. In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von 0 oder 1 aufgenommen. Patienten im Stadium IIIA N2, die nach Ansicht des Prüfarztes für eine

postoperative Radiotherapie (PORT) geeignet waren, wurden explizit von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Nach dem Screening wurden insgesamt 257 Patienten aus 113 Zentren und 26 Ländern in die Studie randomisiert, 130 Patienten im Alectinib-Arm und 127 Patienten im Kontrollarm. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium IB [Tumor \geq 4 cm] vs. Stadium II vs. Stadium IIIA) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch).

Patienten im Alectinib-Arm erhielten kontinuierlich zweimal täglich oral 600 mg Alectinib. Patienten im Kontrollarm erhielten nach Wahl des Prüfarztes eines der folgenden platinbasierten Chemotherapie-Regime in 21-tägigen Zyklen:

- *Pemetrexed plus Cisplatin*
- *Vinorelbin plus Cisplatin*
- *Gemcitabin plus Cisplatin*

Der erste Patient wurde am 16. August 2018 randomisiert und der letzte Patient am 08. Dezember 2021. Zum Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 hatten insgesamt 192 Patienten (77,4 %) die Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen, 26 Patienten (10,5 %) waren noch unter Behandlung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ALINA ist das „Krankheitsfreie Überleben“ (DFS, Disease-Free Survival). Der präspezifizierte Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung nach Auftreten von 59 DFS-Ereignissen in der Stadium II-IIIa-Population am 26. Juni 2023 und konsekutiv auch in der ITT-Population vollzogen und wird hier als aktueller Zulassungsdatenschnitt berichtet.

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Die Intention to treat (ITT)-Population der Studie ALINA umfasst alle randomisierten Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm) – IIIA (UICC V7) nach vollständiger Tumorresektion unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die ITT-Population wird als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte (PRO, Patient-Reported Outcome) werden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Baseline vorliegt (PRO-Population; spezifisch nach PRO Endpunkt). Dabei wurde berücksichtigt, dass in der Studie ALINA zwei verschiedene Therapieprinzipien verglichen werden: Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten insgesamt 4 (21-tägige) Zyklen Chemotherapie, während Patienten, die in den Alectinib-Arm randomisiert wurden, kontinuierlich über insgesamt 2 Jahre behandelt wurden.

Zudem waren die Zeitpunkte der PRO-Erhebung ab der 12. Woche nicht mehr synchronisiert, sondern um etwa 4 Wochen versetzt. Daher wurden für PRO statistische Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Für den Zeitraum ab Woche 12 wurden die Mittelwertverläufe deskriptiv dargestellt.

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety- [SAF-] Population). Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten, werden dem Alectinib-Arm zugeordnet (auch wenn dies fälschlicherweise geschah).

Zusammenfassung der im Dossier dargestellten Ergebnisse

Die Randomisierung in der RCT ALINA erfolgte mittels Interactive Voice/Web Response System (IxRS), wodurch von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft, da es sich bei der Studie ALINA um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F), in der auf Studienebene keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder Einflussfaktoren, die zu einer Verzerrung führen könnten, identifiziert wurden.

Gemäß der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) entspricht die Studie ALINA der Evidenzstufe Ib (11). Sie erlaubt insgesamt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Alectinib und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Alectinib ableiten.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studie ALINA anhand der Analysen vom Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, Mortalität, Verträglichkeit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammengefasst.

Morbidität

Krankheitsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 wurden insgesamt 65 DFS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet (15 im Alectinib-Arm [11,5 % der Patienten] und 50 im Kontrollarm [39,4 % der Patienten]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie traten mehr als dreimal so viele Rezidive auf wie unter bzw. nach Alectinib. Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,43]; $p < 0,0001$). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde unter bzw. nach der Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm klinisch hoch relevant und statistisch signifikant um **76 %** gesenkt.

Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug im Kontrollarm 41,3 Monate. Im Alectinib-Arm wurde der Median noch nicht erreicht.

Das mittels BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den statistisch signifikanten und medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Alectinib-Arm.

Die ergänzend durchgeführte Analyse der Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Alectinib-Arm ein DFS-Ereignis erlitten hatten als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,29 [0,17; 0,49]; $p < 0,0001$).

Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese traten mehr als fünf Mal häufiger im Kontrollarm als im Alectinib-Arm auf. Unter den Fernrezidiven im Kontrollarm sind insbesondere die Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS, 52,0 % der Fernrezidive) und Knochenmetastasen (30 % der Fernrezidive) zu beobachten (10). Im Alectinib-Arm ist die häufigste Art der Rezidive das Lokalrezidiv, Fernrezidive sind nur etwa halb so häufig. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist.

Ergänzender Endpunkt ZNS-DFS

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 wurden insgesamt 23 ZNS-DFS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet (5 im Alectinib-Arm [3,8 % der Patienten] und 18 im Kontrollarm [14,2 % der Patienten]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie traten fast viermal so viele Ereignisse auf wie unter bzw. nach Alectinib. Die Ergebnisse zum ZNS-DFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,08; 0,58]; $p = 0,0009$). Unter Alectinib konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um **78 %** gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Die Analyse der ZNS-Rezidivrate bestätigt den bedeutenden Vorteil (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,10; 0,71]; $p = 0,0076$).

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire, Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

Unter Berücksichtigung der EQ-5D VAS lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum subjektiven Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen feststellen (RR [95 %-KI]: 1,15 [0,58; 2,28]; $p = 0,6917$).

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 waren insgesamt 6 Todesfälle unter den Patienten der ITT-Population aufgetreten (2 im Alectinib-Arm [1,5 % der Patienten] und 4 im Kontrollarm [3,1 % der Patienten]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie verstarben somit doppelt so viele Patienten wie unter bzw. nach Alectinib. Die

Sterberisikoreduktion beträgt **54 %**. Die Ergebnisse zeigen zum jetzigen Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,52]; $p = 0,3603$), das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Basierend auf den Kaplan-Meier-Kurven ist jedoch bereits ein deutlicher Trend zugunsten der Patienten im Alectinib-Arm erkennbar.

Verträglichkeit

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel, die Patienten dauerhaft von ihrer Lungenkrebserkrankung zu heilen. Die Verträglichkeit von Alectinib ist unter Berücksichtigung der längeren Therapiedauer deutlich besser als die der platinbasierten Chemotherapie.

Die Gabe von Alectinib führte zu einem signifikanten und klinisch relevanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) \geq Grad 3, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und Therapieabbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE zugunsten des Alectinib-Arms. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich UE Grad 4. Bis zum Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 traten in keinem der beiden Arme UE Grad 5 auf. Bei den schweren UE (\geq Grad 3) zeigten sich bei den Systemorganklassen (SOC, System Organ Class) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie auf SUE-Ebene bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ signifikante Unterschiede zugunsten des Alectinib-Arms. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE in beiden Armen reversibel. Therapieabbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE waren im Alectinib-Arm signifikant seltener als im Kontrollarm, obwohl die Behandlung erheblich länger dauerte.

Die in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest) waren größtenteils von milder oder moderater Ausprägung und entsprachen den bekannten wirkstoffspezifischen Risiken von Alectinib. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation. Zudem waren sie mehrheitlich reversibel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des 36 Item Short Form Health Survey (SF-36)v2

Die Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand des SF-36v2 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des körperlichen Gesundheitszustands (PCS) auf (RR [95 %-KI]: 1,37 [0,45; 4,17] $p = 0,5756$).

Beim Vergleich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des mentalen Gesundheitszustands zu Woche 12 zeigt sich unter Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie bei signifikant weniger Patienten (dreimal weniger) eine

Verschlechterung (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,65] $p = 0,0019$). Dies zeigt sich auch in den ergänzend dargestellten Subskalen „Emotionale Rollenfunktion“ (RR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,72] $p = 0,0006$) und „soziale Funktionsfähigkeit“ (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,30; 0,998] $p = 0,0494$).

Die Sensitivitätsanalysen der Summenscores PCS und MCS mittels einer MID von 10 Punkten bestätigen die Ergebnisse (siehe separater Anhang 4-G).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Aus Gründen der Transparenz sind zusätzlich die Mittelwertsverläufe für beide Studienarme über den gesamten Beobachtungszeitraum im separaten Anhang 4-G dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Alectinib über den gesamten Beobachtungszeitraum trotz einer Behandlungsdauer von 2 Jahren erhalten bleibt. Hingegen kommt es im Kontrollarm während der 12-wöchigen Behandlungsdauer zu einem deutlichen Abfall der Lebensqualität, insbesondere des mentalen Gesundheitszustands. Erst nach Beendigung der Chemotherapie erreichen die Patienten des Kontrollarms im weiteren Verlauf der Beobachtung wieder eine Verbesserung der Lebensqualität.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität keine Hinweise auf eine qualitative Interaktion. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor. Es gab keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit aufwies. Entsprechend wurde bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und den Abschnitten zu den Endpunkten dargelegt, sind die Ergebnisse der Studie ALINA **auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar**.

Tabelle 4-2 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ALINA und das abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA
(Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Morbidität				
DFS*	15/130 (11,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	50/127 (39,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 41,3 [28,5; n.e.]	HR ^a : 0,24 [0,13; 0,43] p^b < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm klinisch hoch relevant und statistisch signifikant um 76 % gesenkt.				
<u>Ergänzende Analysen zum DFS</u>				
DFS-Rate*	15/130 (11,5)	50/127 (39,4)	RR ^c : 0,29 [0,17; 0,49] p^d < 0,0001	
Art der Rezidive				
<i>Lokales Rezidiv</i>	8/130 (6,2)	20/127 (15,7)	-	
<i>Regionales Rezidiv</i>	5/130 (3,8)	12/127 (9,4)	-	
<i>Fernrezidiv</i>	5/130 (3,8)	27/127 (21,3)	-	
<i>Neues primäres NSCLC</i>	1/130 (0,8)	0/127 (0,0)	-	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie statistisch signifikant um 71 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als fünf Mal häufiger im Kontrollarm als im Alectinib-Arm auf.				
ZNS-DFS*	5/130 (3,8) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	18/127 (14,2) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,22 [0,08; 0,58] p^b = 0,0009	
Durch die Therapie mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante und erhebliche Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos von 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden. ZNS-Rezidive traten im Kontrollarm fast viermal häufiger auf als im Alectinib-Arm.				
EQ-5D VAS**e (MID 15; Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)	16/119 (13,4)	12/96 (12,5)	RR ^c : 1,15 [0,58; 2,28] p^d = 0,6917	
Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum subjektiven Gesundheitszustand zwischen den Studienarmen feststellen.				

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Mortalität				
OS*	2/130 (1,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	4/127 (3,1) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,46 [0,08; 2,52] p ^b = 0,3603	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch eine Therapie mit Alectinib um 54 % im Vergleich zum Kontrollarm.				
Verträglichkeit***				
Allgemeine Verträglichkeit				Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit UE	126/128 (98,4)	112/120 (93,9)	HR ^f : 0,86 [0,65; 1,14] p ^b = 0,2912	
Patienten mit UE ≥ Grad 3	38/128 (29,7)	37/120 (30,8)	HR ^f : 0,50 [0,29; 0,85] p^b = 0,0088	
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	37/128 (28,9)	35/120 (29,2)	HR ^f : 0,50 [0,29; 0,86] p^b = 0,0115	
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	4/128 (3,1)	5/120 (4,2)	HR ^f : 0,19 [0,02; 1,60] p ^b = 0,0857	
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	0/128 (0,0)	0/120 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Patienten mit SUE	17/128 (13,3)	10/120 (8,3)	HR ^f : 0,32 [0,10; 1,04] p^b = 0,0477	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	7/128 (5,5)	15/120 (12,5)	HR ^f : 0,24 [0,08; 0,71] p^b = 0,0053	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Es traten keine UE Grad 5 in der Studie auf. Im Vergleich mit der platinbasierten Chemotherapie war das Verträglichkeitsprofil von Alectinib deutlich und signifikant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer bzw. schwerwiegender UE war halbiert, bzw. um 68 % reduziert.				
Spezifische Verträglichkeit				
Patienten mit AESI: Die in dieser Studie aufgetretenen AESI waren größtenteils von milder oder moderater Ausprägung und entsprachen den bekannten wirkstoffspezifischen Risiken von Alectinib. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation. Zudem waren sie mehrheitlich reversibel.				

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2^e</i>				Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mentaler Gesundheits- zustand (MCS; MID 9,6)	8/109 (7,3)	22/91 (24,2)	RR ^c : 0,30 [0,14; 0,65] p ^d = 0,0019	
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS; MID 9,4)	7/109 (6,4)	5/91 (5,5)	RR ^c : 1,37 [0,45; 4,17] p ^d = 0,5756	
Beim Vergleich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des mentalen Gesundheitszustands zeigt sich im Alectinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bei signifikant weniger Patienten (dreimal weniger) eine Verschlechterung (Risikoreduktion um 70 %). Die Ergebnisse hinsichtlich des körperlichen Gesundheitszustandes zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen des Studienarmen.				
Zusatznutzen insgesamt				Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>*ITT-Population</p> <p>**PRO-Population; Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen.</p> <p>***SAF-Population</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Responderanalyse: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung</p> <p>f: Unstratifizierte Analyse</p>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bis zur Zulassung von Alectinib waren in der Adjuvant keine zielgerichteten Therapien für die Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar, ihnen standen somit nur unspezifische Behandlungsoptionen sowie die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alectinib als neue zielgerichtete Therapieoption für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von erwachsenen Patienten mit

ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv basiert für alle patientenrelevanten Endpunkte auf der randomisierten kontrollierten multizentrischen internationalen offenen Phase-III-Zulassungsstudie ALINA. In dieser wurde die Monotherapie mit Alectinib mit dem bisherigen Therapiestandard im Anwendungsgebiet, der platinbasierten Kombinationschemotherapie, verglichen. Die platinbasierte Chemotherapie entspricht dabei der vom G-BA bestimmten ZVT für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Studie ALINA erlaubt als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte randomisierte klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Alectinib, und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie ALINA auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben.

Morbidität

In der Studie ALINA zeigte sich ein patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben: Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde durch Alectinib signifikant um **76 %** verringert. Die weiteren, ergänzend dargestellten Analysen bestätigen diesen Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. ZNS-Rezidive, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen, traten im Vergleichsarm fast viermal häufiger als im Alectinib-Arm auf. Das Wiederauftreten der Erkrankung, insbesondere in Form von Fernmetastasen im ZNS, ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist. Durch die Behandlung mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um **78 %** gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D) erfasst. Für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** wird basierend auf dem erheblichen und klinisch hoch relevanten Vorteil im Alectinib-Arm in Bezug auf das DFS einschließlich des ZNS-DFS sowie weiterer ergänzender Analysen ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts insgesamt 6 Todesfälle (2 im Alectinib-Arm und 4 im Kontrollarm) aufgetreten, wobei sich in der TTE-Analyse bereits eine Halbierung des Sterberisikos (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,52]) abzeichnet. Dies deutet darauf hin, dass die erhebliche Reduzierung des Rezidivrisikos auch einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat.

Daraus resultiert ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen, der in Anbetracht der Unreife der Daten zum Gesamtüberleben **nicht quantifizierbar** ist.

Verträglichkeit

Auch in Bezug auf die Verträglichkeit ist eine Therapie mit Alectinib dem bisherigen Therapiestandard deutlich und klinisch relevant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer UE wurde durch Alectinib halbiert, bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sogar signifikant um 68 % reduziert. Zudem zeigte sich trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer unter Alectinib ein signifikanter Vorteil in Bezug auf Therapieabbrüche (5,5 % vs. 12,5 %). Ansonsten entsprechen die aufgetretenen UE dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Für die Endpunktkategorie **Verträglichkeit** wird daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36v2 wurden die Funktionsskalen „Körperlicher Gesundheitszustand (PCS, Physical Component Summary)“ (mit den ergänzenden Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit [PF, Physical Functioning]“, „Körperliche Rollenfunktion [RP, Role-Physical]“, „Körperliche Schmerzen [BP, Bodily Pain]“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand [GH, General Health]“) und „Mentaler Gesundheitszustand (MCS, Mental Component Summary)“ (mit den ergänzenden Subskalen „Psychisches Wohlbefinden [MH, Mental Health]“, „Emotionale Rollenfunktion [RE, Role-Emotional]“, „Vitalität [VT, Vitality]“ und „Soziale Funktionsfähigkeit [SF, Social Functioning]“) herangezogen. Für die Funktionsskala „PCS“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Funktionsskala Mentaler Gesundheitszustand zeigte sich bezüglich des Anteils an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung ein erheblicher Vorteil für die Patienten im Alectinib-Arm. Unter Alectinib war das Risiko einer Verschlechterung des Mentalen Gesundheitszustandes signifikant um mehr als zwei Drittel reduziert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt damit die erheblich bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie wider. Diese ist für die Patienten unmittelbar erfahrbar und hoch relevant.

Für die Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird auf Grund der im Zeitraum von 12 Wochen beobachteten bedeutenden Unterschiede daher ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

FAZIT:

Die deutlich bessere Wirksamkeit von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie steht keinen Nachteilen in der Verträglichkeit und/oder Lebensqualität gegenüber, was hingegen in anderen onkologischen Therapiesituationen gelegentlich zu beobachten ist. Im Gegenteil zeigen sich sowohl in der Verträglichkeit (mit Ausmaß „beträchtlich“) als auch in der Lebensqualität (mit Ausmaß „erheblich“) Vorteile von Alectinib im Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard für erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion.

Mit Alectinib steht Patienten mit einem vollständig resezierten ALK-positiven NSCLC nun erstmals eine zielgerichtete, spezifisch auf die Treiberalteration zugeschnittene adjuvante Therapie zur Verfügung, die das Rezidivrisiko bei sehr guter Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität um drei Viertel reduziert. Dementsprechend attestiert das CHMP Alectinib einen signifikanten klinischen Nutzen gegenüber bereits existierenden Therapie-Optionen und einen bedeutsamen Beitrag zur Versorgung der Patienten (12). Alectinib wird daher bereits in der NCCN-Leitlinie als präferierte Behandlungsoption empfohlen (7).

Diese enormen Vorteile finden auch Berücksichtigung in der Tatsache, dass die adjuvante Therapie mit Alectinib auf der „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit der für die adjuvante Situation höchstmöglichen Kategorie „A“ bewertet wird (13).

In der Gesamtschau zeigt sich für Alectinib ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) (1).

Entsprechend den Erläuterungen in den Abschnitten 4.1 und 5.1 der Alecensa[®]-Fachinformation erfolgt die Therapie mit Alectinib bei einem positiven ALK-Status direkt im Anschluss an die Operation und es findet zuvor keine Behandlung mit einer adjuvanten Chemotherapie statt (1). Dies bezieht sich auf Patienten, die eine aktive adjuvante Therapie zur Erreichung des kurativen Therapieziels benötigen, und für die „beobachtendes Abwarten“ nach Einschätzung des behandelnden Arztes nicht ausreichend ist. Entsprechend bestätigte der Prüfarzt durch Einschluss eines Patienten in die Studie ALINA (BO40336), dass er aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine aktive systemische Therapie als indiziert ansah. Die Erläuterungen zur Definition des hohen Rezidivrisikos für das Anwendungsgebiet sind unter Abschnitt 5.1 der Alecensa[®]-Fachinformation aufgeführt und umfassen Patienten im postoperativen Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA gemäß der 7. Version der Union

Internationale Contre le Cancer/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) Kriterien zur Stadieneinteilung (1). Dabei handelt es sich um ein Patientenkollektiv, für das die aktuellen Leitlinien eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie zur Aufrechterhaltung der Tumorfreiheit und damit der Kuration empfehlen oder als Therapieoption ansehen (2–5).

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers wird folgende Fragestellung zu Alectinib beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens für Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC und hohem Risiko für ein Rezidiv im Vergleich zur ZVT zu bewerten?

Während das abschließende Beratungsergebnis einer am 13.06.2024 durchgeführten Beratung noch ausstehend ist, hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 "zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA" folgende ZVT festgelegt (6):

„Für Patienten im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm):

- Beobachtendes Abwarten
- oder
- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Der G-BA führte dazu weiterhin aus, dass: „aktuelle Leitlinien übereinstimmend eine platinhaltige Kombinationschemotherapie in der adjuvanten Therapiesituation empfehlen. Hinsichtlich des Kombinationspartners liegt die meiste Evidenz für Vinorelbin vor aber auch Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed werden gleichrangig empfohlen. Aus der Evidenz leitet sich des Weiteren ab, dass primär Cisplatin eingesetzt werden soll und Carboplatin nur Patienten vorbehalten bleiben soll, die für Cisplatin nicht geeignet sind“ (6).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der aktiven systemischen Therapie als ZVT, die aus dem Beratungsgespräch am 16.05.2018 resultierte. Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V ist zudem mindestens eines der drei Kriterien, die dem G-BA die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Festlegung der ZVT ermöglichen, erfüllt. Auch in der klinischen Praxis ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie bis heute der etablierte Standard für die adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Das weithin präferierte Schema ist dabei die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed. Entsprechend der Empfehlungen in den aktualisierten Leitlinien und der höchsten intrinsischen Aktivität bei ALK-positiven Tumoren wird auch im deutschen

Versorgungsalltag beim ALK-positiven und generell beim nicht-plattenepithelialen NSCLC bevorzugt Pemetrexed eingesetzt; in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen kommt als Alternative hauptsächlich Vinorelbin in Frage (2, 7, 8).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Daten aus der RCT ALINA, in der Alectinib mit platinbasierter Chemotherapie verglichen wird, unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte. Die Indikation für eine adjuvante Therapie mit Alectinib beruht für alle Patienten des Anwendungsgebietes gleichermaßen auf einem hohen Rezidivrisiko und einem ALK-positiven NSCLC Status. Entsprechend bestätigte der Prüfarzt durch Einschluss eines Patienten in die Studie ALINA, dass er aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine aktive systemische Therapie als indiziert ansah. Da die Therapie mit Alectinib zudem als Monotherapie nach vollständigen Tumorresektion erfolgt und gänzlich auf eine platinbasierte Chemotherapie verzichtet werden kann, spielt eine etwaige Eignung für eine solche Therapie für die Nutzenbewertung keine Rolle. Folglich wird für die Nutzenbewertung die Darstellung einer einzigen Population gewählt.

In der Studie ALINA erhielten die Patienten im Kontrollarm nach Wahl des Prüfarztes eines der folgenden platinbasierten Chemotherapie-Regime: Cisplatin/Vinorelbin, Cisplatin/Gemcitabin oder Cisplatin/Pemetrexed. Traten unter der Behandlung mit Cisplatin inakzeptable Toxizitäten auf, konnte in den genannten Regimen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Das Häufigste in der Studie ALINA verabreichte Chemotherapie-Regime war Platin/Pemetrexed (96 Patienten, 80 %), gefolgt von Platin/Vinorelbin (23 Patienten, 19,1 %). Ein Patient erhielt Cisplatin/Gemcitabin. Als Platin-Komponente erhielten 11,7 % der Patienten (14 von 120 Patienten) Carboplatin entweder mit Pemetrexed (12 Patienten) oder mit Vinorelbin (2 Patienten).

Somit wurde die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 festgelegte ZVT in der Studie ALINA adäquat umgesetzt.

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, die Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Die relevante Evidenz zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung wurde durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Kriterien identifiziert und hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet.

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/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Patientenpopulation

Alectinib wird als Monotherapie angewendet zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv (siehe Abschnitt 5.1 zu den Auswahlkriterien) (1).

Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar sind.

Intervention

Einsatz des Wirkstoffes Alectinib im vorliegenden Indikationsgebiet der adjuvanten Behandlung des NSCLC entsprechend der zugelassenen Dosierung und Anwendung: Für die adjuvante Behandlung des NSCLC wird empfohlen, die Behandlung mit Alectinib für die Dauer von zwei Jahren, außer es kommt zu einem Rezidiv oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, fortzuführen (1).

Für die Nutzenbewertung wurden Studien betrachtet, in denen Alectinib gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Während das abschließende Beratungsergebnis einer am 13.06.2024 durchgeführten Beratung noch ausstehend ist, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 16.05.2018 "zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm) bis IIIA" folgende ZVT festgelegt:

„Für Patienten im Stadium IB (Tumor \geq 4 cm):

- Beobachtendes Abwarten

oder

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes

Für Patienten in den Stadien II und IIIA:

- Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes“ (6).

Roche folgt dem G-BA hinsichtlich der Festlegung der aktiven systemischen Therapie als ZVT, die aus dem Beratungsgespräch am 16.05.2018 resultierte. Im Hinblick auf §6 Absatz 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V ist zudem mindestens eines der drei Kriterien, die dem G-BA die Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung bei der Festlegung der ZVT ermöglichen, erfüllt. Auch in der klinischen Praxis ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie bis heute der etablierte Standard für die adjuvante Behandlung des ALK-positiven NSCLC. Das weithin präferierte Schema ist dabei die Kombination von Cisplatin und Pemetrexed. Entsprechend der Empfehlungen in den aktualisierten Leitlinien wird auch im deutschen Versorgungsalltag beim ALK-positiven und generell beim nicht-plattenepithelialen NSCLC bevorzugt Pemetrexed eingesetzt; in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen kommt als Alternative hauptsächlich Vinorelbin in Frage (2, 7, 8).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV daher auf patientenrelevante Zielgrößen in den folgenden Dimensionen Bezug genommen werden (11, 14, 15)

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Für die Nutzenbewertung wurden nur 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

Für die Nutzenbewertung von Alectinib soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Verträglichkeit die jeweils bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Sobald die

jeweils bestverfügbare klinische Evidenz als gesichert identifiziert galt, wurden Quellen und Daten niedrigerer Evidenzstufen aus der Bewertung ausgeschlossen.

RCT und systematische Übersichten von RCT werden im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (16) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 Verfo (11)).

Publikationstyp

Voraussetzung für den Einschluss war die Verfügbarkeit von Vollpublikationen, Ergebnissen aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Sprache

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

Die Studiendauer stellt bei onkologischen Indikationen keine unabhängige Größe dar, weil sie vom Auftreten der Ereignisse abhängt. Daher erfolgt keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer.

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

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumorresektion ^a	A1	Andere Karzinome oder Stadien Patienten < 18 Jahre
Intervention	E2	Alectinib Monotherapie (zugelassene Dosierung und Anwendung in der Adjuvanz)	A2	Andere Interventionen Nicht zulassungskonforme Anwendung von Alectinib
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3	Eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes bestehend aus: ^b <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie mit Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Docetaxel oder Paclitaxel. • Bei Unverträglichkeiten gegenüber Cisplatin kann Cisplatin in den oben genannten Kombinationen durch Carboplatin ersetzt werden. 	A3	Andere Interventionen

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Ausschließlich nicht patientenrelevante Endpunkte werden berichtet
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte Studien	A5	Alle Studientypen, die keine RCT sind Tierexperimentelle Studien Retrospektive Studien
Publikationstyp	E6	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag), das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält.	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
Sprache	E7	Keine Einschränkung		
Studiendauer	E8	Keine Einschränkung		
<p>a: Es wurde zunächst keine Einschränkung auf Patienten mit ALK-positivem NSCLC vorgenommen. Falls eine Studie daher alle weiteren Einschlusskriterien erfüllte, wurde geprüft, ob Ergebnisse für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar sind.</p> <p>b: nach Festlegung der ZVT durch den G-BA am 16.05.2018</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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 22.01.2024 in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, optimiert an die Syntax der jeweiligen Datenbank sowie an die Suchoberfläche, verwendet. Die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog[®] abgefragt, die Datenbank CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Ein Update der Suchen erfolgte in allen drei Datenbanken am 06.05.2024.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT in MEDLINE und EMBASE bestehen jeweils aus den zwei Blöcken Intervention und Studientyp. In CENTRAL wurde nur nach der Intervention gesucht, eine Einschränkung auf den Studientyp wurde nicht vorgenommen.

Bei den Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden die Suchstrategien mittels aktueller validierter Filter auf RCT eingeschränkt (17). Weitere Einschränkungen (z. B. Sprache, Datum) wurden nicht vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die systematische Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 06.05.2024 den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, sowie über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert, die Ergebnisse der Studienregistersuche in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Das Suchportal der EMA wurde am 29.05.2024 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht. Ergänzend wurde bei der Basissuche nach „Cancer“ und den Registernummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie ALINA gesucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Am 31.08.2020 wurde das bisherige Arzneimittel-Informationssystem AMIS durch AMIce abgelöst. AMIce wurde am 29.05.2024 mit jeweils allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern ‚Arzneimittelname‘, ‚Stoffname‘, ‚Indikation (ATC-Code)‘ und ‚Zul. -Nr/Reg.-Nr‘ durchsucht. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmen, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 29.05.2024 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studie ALINA durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Duplikate bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstracts) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Arbeiten, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-C1). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, voneinander abweichende Bewertungen der beiden Reviewer wurden durch Diskussion geklärt. Für die Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt (Dokumentation der Ausschlussgründe siehe Anhang 4-D1).

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 Studie ALINA erfolgte anhand der Studienprotokolle, der SAP und des CSR in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Person
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zusammengefasst.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie ALINA erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Hierfür wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Anhang 4-E). Auf Basis der Angaben in Studienprotokoll, Analyseplan, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen wurden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie wurden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (siehe Anhang 4-E).

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Populationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie ALINA definiert, die als relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Folgende Analysepopulationen wurden im Protokoll definiert:

Die ITT-Population der Studie ALINA umfasst alle randomisierten Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA (UICC Version 7) nach vollständiger Resektion unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die ITT-Population wird als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung vom IxRS zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der PRO wurden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Baseline vorliegt (PRO-Population, spezifisch pro Endpunkt/Skala). Darüber hinaus wurde für die Auswertung berücksichtigt, dass in der Studie ALINA zwei verschiedene Therapieprinzipien verglichen werden: Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten insgesamt 4 (21-tägige) Zyklen Chemotherapie, während Patienten, die in den Alectinib-Arm randomisiert wurden, über insgesamt 2 Jahre kontinuierlich behandelt wurden. Zudem waren die Zeitpunkte

der PRO-Erhebung ab der 12. Woche nicht mehr synchron, sondern um etwa 4 Wochen versetzt. Daher wurden für PRO statistische Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Für den Zeitraum ab Woche 12 wurden die Mittelwertverläufe deskriptiv dargestellt.

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten, werden dem Alectinib-Arm zugeordnet, auch wenn dies fälschlicherweise geschah (SAF-Population).

Zusätzlich wurde eine Stadium II-IIIa-Subpopulation definiert, die alle randomisierten Patienten der ITT-Population der Stadien II-IIIa umfasst. Die Stadium II-IIIa-Subpopulation wurde im Zuge der hierarchischen Testung zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen, siehe dazu auch den Studienbericht (10). Für die vorliegende Nutzenbewertung spielt diese Population jedoch keine Rolle, weshalb im Folgenden nicht weiter darauf eingegangen wird.

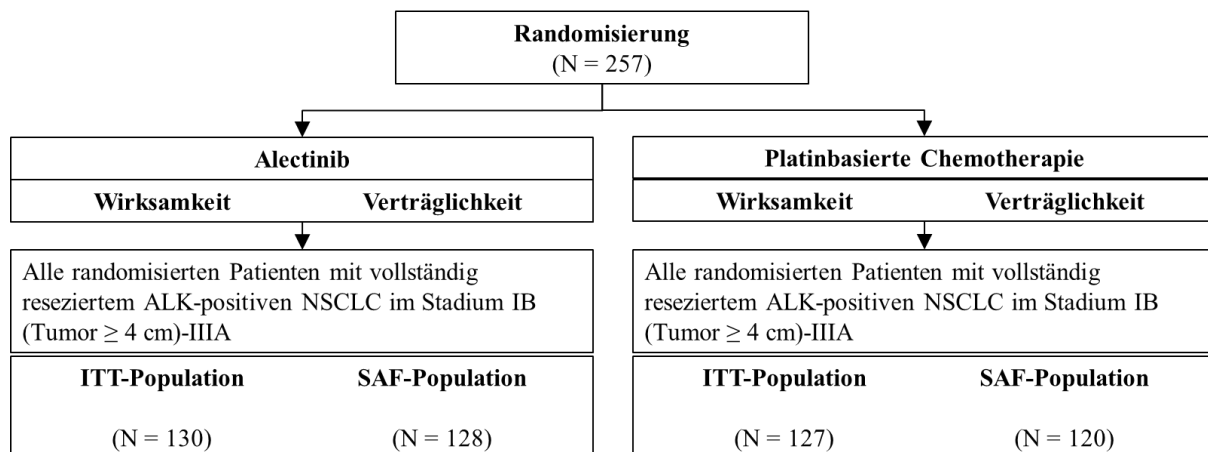


Abbildung 1: Übersicht über die Analysepopulationen der Wirksamkeit und Verträglichkeit in ALINA

Patientencharakteristika

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika wurden in der Studie ALINA erhoben:

1) Demografische und allgemeine Charakteristika

- Alter (in Jahren)

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- ECOG PS zu Studienbeginn
- Raucherstatus
- Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)

2) Krankheitscharakteristika

- Lokalisation des Primärtumors
- Größter Tumordurchmesser
- Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial)
- Subtyp bei nicht-plattenepithelialer Histologie
- Deskriptor des Primärtumors nach UICC V7
- Deskriptor der Lymphknoten
- Deskriptor der Fernmetastasen
- Stadium nach UICC V7 und V8

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß der aktuellen VerfO des G-BA (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach §§ 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche entsprechend der VerfO des G-BA eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (11).

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten berichtet:

- Mortalität
 - OS

- Morbidität
 - DFS inkl. ergänzender Analysen wie das ZNS-DFS
 - Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2
- Verträglichkeit
 - Generelle Verträglichkeit
 - Spezifische Verträglichkeit

Mortalität: OS

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien der Zulassungsbehörden für onkologische Studien (EMA und Food and Drug Administration [FDA]) (18, 19). Das Gesamtüberleben wird als einer der zentralen Endpunkte in der Onkologie angesehen. Eine Verlängerung des Lebens der Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem NSCLC. Die eindeutige Definition und Dokumentation sowie die implizierte Risiko-Nutzen-Abwägung dieses Endpunkts führen dazu, dass das Gesamtüberleben bei onkologischen Erkrankungen als zuverlässiger Endpunkt anerkannt wird, wenngleich die dafür erforderlichen Beobachtungszeiten, insbesondere in den frühen Stadien einer Tumorerkrankung, sehr lang sein können (18–20). Im Dossier werden jeweils sowohl der relative Schätzer (HR, Hazard Ratio) als auch das mediane Überleben in Monaten dargestellt.

Morbidität: DFS

Der primäre Endpunkt DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.

Für Patienten in einer Therapie mit kurativer Absicht – wie der adjuvanten Therapie des ALK-positiven NSCLC nach vollständiger Resektion – ist das essenzielle Therapieziel, die durch verbleibende Tumorzellen verursachten Rezidive und die dadurch bedingten Todesfälle zu verhindern. Für diese Patienten stellt das Auftreten eines Rezidivs ein Versagen der kurativen Therapie dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Sowohl der G-BA als auch die EMA stufen, ausgehend von einem kurativen Therapieansatz in einer adjuvanten Therapiesituation, das Auftreten von Rezidiven als grundsätzlich patientenrelevant ein (6, 18). In mehreren bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die hohe Relevanz von Rezidiven bei der Behandlung früher Tumorerkrankungen bestätigt (21–30).

Das DFS zeigt speziell bei adjuvanten Tumorthérapien als patientenrelevanter Endpunkt eine hohe Sensitivität für den Behandlungseffekt, da der kombinierte Endpunkt DFS neben dem Gesamtüberleben zusätzlich krankheitsbedingte Ereignisse wie lokale Rezidive, regionale Rezidive (Befall von regionalen Lymphknoten), Fernmetastasen sowie ein neues primäres NSCLC abbildet (24, 28, 31). Daher werden neben der Auswertung des kombinierten Endpunkts DFS sowie der jeweiligen DFS-Einzelkomponenten „Rezidiv“, „neues primäres NSCLC“ und „Tod ohne Rezidiv“ auch die Art der aufgetretenen Rezidive deskriptiv dargestellt.

Morbidität: Ergänzender Endpunkt zum DFS: ZNS-DFS

Das ZNS-DFS, beurteilt durch den Prüfarzt, ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.

Für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung mit hoher ZNS-Metastasierungstendenz – wie dem ALK-positiven NSCLC – ist es insbesondere ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel, das Auftreten von ZNS-Metastasen entweder zu verhindern oder ihr Auftreten so lange wie möglich hinauszuzögern. Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität besonders stark und reduzieren die verbleibende Lebenserwartung erheblich (32, 33). Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Koordinationsverlust, sensorische Störungen als zunächst unspezifische, oft dann aber auch typische Symptomatik belasten den betroffenen Patienten (34). Mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition, Angst oder depressive Verstimmungen haben eindeutig lebensqualitätsbeeinträchtigende Auswirkungen (35).

Da sich die Prognose der Patienten insbesondere durch das erstmalige Auftreten von ZNS-Metastasen signifikant verschlechtert, wurde dem Endpunkt „ZNS-DFS“ bereits im Nutzenbewertungsverfahren zu Alectinib in der Erstlinienbehandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC vom G-BA eine besondere klinische Relevanz beigemessen. Dies wurde auch durch die limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation/Radiochirurgie/Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, welche unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, (36).

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz in einer adjuvanten Therapiesituation ist das Auftreten von ZNS-Rezidiven besonders schwerwiegend, da eine Heilung hier in der Regel nicht mehr zu erzielen ist und auf den Patienten weitere umfangreiche, z. T. invasive, belastende therapeutische Maßnahmen zukommen. Das ZNS-DFS wird für die vorliegende Patientenpopulation daher als ergänzender patientenrelevanter Endpunkt zum DFS betrachtet.

Morbidität: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die Morbidität wurde zudem mittels der EQ-5D VAS, auf der die Befragten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angeben, erhoben (37).

Die EQ-5D VAS stellt ein validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustandes dar, welches den klinischen Verlauf der Erkrankung und das Wohlbefinden unter der Therapie widerspiegelt und daher in onkologischen Studien oft zum Einsatz kommt (38–41). Die persönliche Beurteilung des subjektiven Gesundheitszustands durch den Patienten selbst ist ein direktes Maß für die Morbidität. Die Veränderung des Gesundheitszustands stellt gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen patientenrelevanten Therapieeffekt dar (15). Das zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands verwendete Messinstrument ist hinreichend validiert und wurde bereits in anderen Nutzenbewertungen beim Lungenkarzinom akzeptiert (42–45). Veränderungen des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte wurden als klinisch relevant betrachtet (16).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: anhand des SF-36v2

Direkt von Patienten berichtete Veränderungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an (20). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, sondern im optimalen Fall verbessert und in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden (46–48).

Der SF-36v2 ist ein krankheitsübergreifendes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (49). Der Fragebogen umfasst 36 Items, von denen 35 Items in 8 Domänen aufgeteilt sind sowie 2 Summenskalen für den körperlichen (PCS) und mentalen (MCS) Gesundheitszustand. Die 8 Domänen umfassen Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit (PF), zur körperlichen Rollenfunktion (RP), zu körperlichen Schmerzen (BP), zum allgemeinen Gesundheitszustand (GH), zum psychischen Wohlbefinden (MH), zur emotionalen Rollenfunktion (RE), zur Vitalität (VT) und zur sozialen Funktionsfähigkeit (SF). Mit einem Einzelitem wird zusätzlich der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt. Die Fragen beziehen sich mit Ausnahme der letzten Frage auf den Gesundheitszustand in den letzten 4 Wochen. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die jeweiligen Summenskalen PCS und MCS herangezogen, die 8 Domänen werden ergänzend dargestellt. Da der Gesundheitszustand bereits über die EQ-5D VAS erfasst wird, wird das Einzelitem nicht separat dargestellt.

Der Wertebereich einer Domäne bzw. einer Summenskala reicht nach Transformation von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand). Diese Werte werden anschließend auf Basis der Mittelwerte und Standardabweichungen der Normstichprobe 2009 des SF-36 so normiert, dass sich für eine Normalbevölkerung eine Verteilung mit Mittelwert 50 und Standardabweichung 10 ergibt (50).

Gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 können für patientenberichtete Endpunkte Responderanalysen mit einem präspezifizierten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc von genau 15 % der Skalenspannweite herangezogen

werden (16). Da es sich bei den 8 Domänen-Scores und den Summenskalen des SF-36 PCS und MCS nach Transformation um normierte Werte handelt, die nicht mehr eine Skalenspannweite von 0 bis 100 haben, wurden die im Manual des SF-36 (Kapitel 14) angegebenen empirischen Minima und Maxima in der Normstichprobe von 2009 herangezogen und daraus die 15 %-Schwellenwerte berechnet (50). Daraus ergibt sich für PCS und MCS jeweils eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten. Seitens G-BA werden MIDs von 9,4 bei PCS und 9,6 bei MCS anerkannt, daher werden diese MIDs als Hauptanalyse herangezogen, und die MID von 10 als Sensitivitätsanalyse (51–53). In Tabelle 4-4 sind die einzelnen Domänen des SF-36v2 sowie die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, aufgelistet:

Tabelle 4-4: Komponenten und MIDs des SF-36v2

Domäne	Items	MID (Sensitivitätsanalyse)
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS)		9,4 (10)
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF)	10	6
Körperlichen Rollenfunktion (RP)	4	6
Körperlichen Schmerzen (BP)	2	6
Allgemeiner Gesundheitszustand (GH)	5	7
Mentaler Gesundheitszustand (MCS)		9,6 (10)
Psychisches Wohlbefinden (MH)	5	9
Emotionale Rollenfunktion (RE)	3	6
Vitalität (VT)	4	7
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	2	6

Der SF-36 ist ein generischer indikationsübergreifender Fragebogen, der nicht krankheitsspezifisch ist. Der Fragebogen wurde vom G-BA bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation NSCLC sowie in anderen Indikationen anerkannt (24, 54–57). Der SF-36 Fragebogen erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität und berücksichtigt dabei sowohl das körperliche als auch das psychische Wohlbefinden der Patienten im Krankheitskontext und stellt somit eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 26.0) kodiert (58). Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI), Version 5.0, dargestellt (59). Laut Studienprotokoll sollen Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung

zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar. Zudem sollen die Häufigkeit und Schwere der UE sowie deren Behandelbarkeit im Kontext der Krankheitssituation bewertet werden.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Analysen ab:

- Patienten mit (jeglichem) UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3
 - Patienten mit UE Grad 3
 - Patienten mit UE Grad 4
 - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE

Die ergänzenden Auswertungen der Verträglichkeit nach Systemorganklasse (SOC, System Organ Class)/Preferred Term (PT) finden sich im separaten Anhang 4-G .

Die spezifische Verträglichkeit leitet sich aus den folgenden Endpunkten ab:

- Patienten mit AESI

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation und auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (60). Diese AESI stellen substanzspezifische UE dar, deren Analyse für die Einschätzung des Sicherheitsprofils der zu bewertenden Substanz essenziell ist. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten Standardised MedDRA Queries (SMQ), High Level Group Terms (HLGT) und Adverse Event Group Terms (AEGT) für Alectinib ist im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zur Variable Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium (IB ≥ 4 cm], II, IIIA) und Ethnizität (Asiatisch, Nicht-Asiatisch) in das statistische Modell zur Schätzung der Effekte einbezogen. Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl

wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event-Analysen

TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts werden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Zusätzlich werden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte werden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds Ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (16). Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse patientenberichteter Endpunkte

Für die Analyse der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und SF-36v2 wurden die metrisch skalierten Summenscores mit Responder-Analysen auf Basis von MID in binäre Endpunkte umgewandelt. Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, konnten 4 (21-tägige) Zyklen der Behandlung erhalten, während die Patienten, die in den Alectinib-Arm randomisiert wurden, kontinuierlich über insgesamt 2 Jahre behandelt wurden. Aufgrund dieses Unterschieds in den Behandlungsplänen wurden PRO-Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Da bei Patienten des Kontrollarms auf die ersten 12 Wochen der Erfassung eine weitere Erhebung zum Zeitpunkt der Safety Follow Up Visite (28 Tage nach Beendigung des letzten Chemotherapie Zyklus; ca. Woche 16) erfolgte, war nach Woche 12 die Erfassung des Fragebogens zwischen beiden Studienarmen zudem zeitlich um ca. 4 Wochen versetzt und nicht mehr synchronisiert. Daher wird auf eine TTE-Analyse verzichtet und es werden Responder-Analysen durchgeführt. D. h. es wird eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert zu Woche 12 um die MID analysiert. Ergänzend werden die Mittelwertsverläufe über den kompletten Beobachtungszeitraum separat für beide Studienarme deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit der (oben beschriebenen) TTE-Analyse ausgewertet. Das

erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wurde. Demgegenüber zählt der Studienbericht jedes Ereignis grundsätzlich nur in der höchsten Schwereklasse.

Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, wurden Tests auf Interaktionen (F-Test) durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS[®] mit Hilfe des Verfahrens PROC PHREG durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS[®] mit Hilfe der Prozedur PROC GENMOD durchgeführt. Die Subgruppenkategorien wie „Unknown“ wurden für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS[®] berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und jeweils mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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 verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine relevante Studie zu Alectinib im Anwendungsgebiet vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Es wird deshalb auf die Darstellung und Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen verzichtet.

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

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse in der Studie ALINA für die Studienpopulation wurden Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen durchgeführt. Nachfolgend werden die Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen für die patientenrelevanten Endpunkte beschrieben. Für die Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

In der Studie ALINA wurde das Krankheitsfreie Überleben sowohl durch den Prüfarzt als auch mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR, Blinded Independent Central Review) der radiografischen sowie anderer klinischer Daten bewertet. Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf der Bewertung durch die Prüfarzte. Das BICR-DFS dient als Sensitivitätsanalyse.

Das BICR-DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung erfolgte mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung der radiografischen sowie anderer klinischer Daten.

Für alle Patienten zum Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023 lagen die BICR-Bildgebungsdaten vollständig vor.

Für das vorliegende Dossier wurden folgende weitere Bewertungen für den Endpunkt DFS als ergänzende Analysen durchgeführt (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-20): Neben den Ergebnissen des kombinierten Endpunktes (TTE-Analyse) werden auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten ‚Zeit bis zum DFS-Rezidiv‘ und ‚Zeit bis zum Tod jedweder Ursache‘ dargestellt. Außerdem wird die Ereignisrate des kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) dargestellt und es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Art der Rezidive. Ebenfalls wird das ZNS-DFS berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Zusätzlich zu den vom G-BA akzeptierten MIDs von 9,4 für PCS und 9,6 für MCS wird die MID von 10 Punkten (exakt 15 % der Skalenspannweite) als Sensitivitätsanalyse berichtet.

Analyse metrisch skaliertter Endpunkte

Die mittlere Veränderung der Scores wurde über die Zeit mittels Mixed effect Model for Repeated Measures (MMRM) untersucht. Für diese Analyse wurden alle Visiten bis einschließlich Woche 12 in Betracht gezogen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur PROC MIXED durchgeführt. Eine weitere Darstellung der mittleren Veränderung der Scores über die Zeit erfolgte anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots). Abgebildet wurde dabei der mittlere Score (mitsamt 95 %-Konfidenzintervall) der Patienten, die an der entsprechenden Visite einen Wert hatten. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots sind im separaten Anhang 4-G zu finden.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Die nach klinischem Studienprotokoll und SAP vorgesehenen Subgruppen werden im Rahmen der CONSORT-Tabelle detailliert beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen im Abschnitt „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ dargestellt, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die Hauptanalysen beziehen sich auf die ITT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte, die PRO-Population für die patientenberichteten Endpunkte (spezifisch pro Endpunkt/Skala) bzw. die SAF-Population für die Verträglichkeitsendpunkte zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts (siehe Tabelle 4-37). Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit beziehen sich auf alle UE, UE der NCI CTCAE-Grade 3, 4 und 5, Grad ≥ 3 , SUE sowie auf Therapieabbruch aufgrund von UE.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- I. Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- II. Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- III. Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

Untersuchte Subgruppen mit Rationale

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts von Alectinib im Vergleich zur ZVT zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen gemäß den aufgeführten Merkmalen analysiert bzw. potenzielle Effektmodifikatoren für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert. Als Subgruppenmerkmale wurden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt sowie alle zusätzlich im Protokoll und SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen für demografische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika und prognostisch und/oder prädiktiv relevante Parameter. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit werden die nach SGB V relevanten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „geografische Region“ und „Krankheitsschwere“ (ECOG PS zu Studienbeginn) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Es ergeben sich folgende Subgruppen für die Studie ALINA

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (Europa, Asien-Pazifik, Rest der Welt)
- ECOG PS zu Studienbeginn (0, 1)
- Ethnizität per elektronischem Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) (asiatisch, nicht-asiatisch, unbekannt; Stratifizierungsfaktor)
- Krankheitsstadium per eCRF (IB, II, IIIA; Stratifizierungsfaktor)
- Raucherstatus (niemals, aktuell oder ehemals)

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

SGB V Subgruppen

Alter

Der Trennpunkt zur Unterscheidung von jüngeren und älteren Patienten ist die Altersgrenze von 65 Jahren. Sowohl die europäische als auch die amerikanische Zulassungsbehörde fordern ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung älterer Patienten (61, 62). Dies insbesondere, da das mittlere Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC in Deutschland im Jahr 2020 70 Jahre für männliche Patienten und 69 Jahre für weibliche Patientinnen betrug (63). Auch nimmt der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation zu und ältere Patienten haben aufgrund ihrer Komorbiditäten, möglicher Begleitmedikationen und unter Umständen eingeschränkter Organfunktionen ein höheres Risiko, Nebenwirkungen zu entwickeln oder aber Nebenwirkungen zu zeigen, die in jüngeren Patientengruppen nicht oder in anderer Häufigkeit beobachtet werden. Für den Faktor Alter wird die Subgruppe mit den folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“. Alter ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und Verträglichkeit. Auch nach SGB V stellt diese Altersunterscheidung einen relevanten Subgruppenfaktor im Hinblick auf den Aspekt Verträglichkeit dar (15).

Geschlecht

Die Differenzierung erfolgt nach Geschlecht „männlich“ oder „weiblich“. Für Patienten mit NSCLC kann aus demografischen Daten seit Ende der 1990er Jahre in Deutschland eine Abnahme der Erkrankungshäufigkeiten bei Männern bei gleichzeitig zunehmender Erkrankungsrate für Frauen abgeleitet werden. Als Ursache für die Änderungen wurde eine unterschiedliche Entwicklung des Rauchverhaltens zwischen den Geschlechtern angesehen

(63). Neben diesem geschlechtsspezifischen Unterschied liegt auch die 5-Jahresüberlebensrate für männliche Patienten bei 22 % gegenüber 27 % für weibliche Patientinnen mit NSCLC (64). Daher soll untersucht werden, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Geschlecht ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und Verträglichkeit. Auch nach SGB V ist die geschlechtsspezifische Unterscheidung ein relevantes Subgruppenmerkmal im Hinblick auf die Verträglichkeit (15).

Geografische Region (anstelle von Zentrums- und Ländereffekten)

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

- Es liegen Mortalitätsstudien in der Onkologie vor, in denen es keinen Anlass für die Annahme gibt, dass der Zentrumseffekt einen Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat (65).
- Zentrumseffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (65).
- Ländereffekt: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (65).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (65). Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (65). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. Im vorliegenden Ergebnisbericht wurde ein Pooling auf Ebene der präspezifizierten geografischen Region („Europa, Asien-Pazifik, Rest der Welt“) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt sind und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist und so der Einfluss gegebenenfalls unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-5: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in der Studie ALINA (ITT-Population), in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw. ≥ 10 Patienten in allen Armen

Kategorie	Zentrum			Länder			Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	N	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	113	100	100	26	100	100	3	100	100
< 10	113	100	100	23	88,5	49,8	1	33,3	2,3
≥ 10	0	0	0	3	11,5	50,2	2	66,7	97,7

n: Anzahl
Zentren und Länder mit weniger als 10 Patienten in mindestens einem Studienarm wurden zur Kategorie „< 10 Patienten je Arm“ gerechnet. Zentren und Länder mit mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen wurden zur Kategorie „ ≥ 10 Patienten je Arm“ gerechnet.
Geografische Regionen: Europa, Asien-Pazifik, Rest der Welt
Quelle: (65)

Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Erst auf der Ebene „Region“ hat ein größerer Anteil der Einheiten (d. h. Regionen) mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-5).

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

ECOG PS zu Studienbeginn

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des ECOG PS erfasst. Der ECOG PS zu Studienbeginn beschreibt die symptombezogene Einschränkung der körperlichen Aktivität und der Fähigkeit zur Selbstversorgung bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Beim Lungenkarzinom gilt der ECOG PS darüber hinaus als prognostischer Faktor (66, 67). Die Studie ALINA schloss, entsprechend der Leitlinienempfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie, Patienten mit ECOG PS 0 oder ECOG PS 1 ein (4). ECOG PS 0-Patienten zeigen keine oder nur geringe Krankheitszeichen und sind ohne Einschränkungen körperlich normal aktiv. Patienten mit ECOG PS 1 zeigen leichte Einschränkungen ihrer körperlichen Aktivitäten durch Krankheitszeichen, können aber leichtere Arbeiten bewältigen und zum Beispiel auch ambulant therapiert werden (68). Für den Faktor Krankheitsschwere wird die Subgruppe ECOG PS zu Studienbeginn mit folgenden zwei Kategorien ausgewertet: „0“ und

„I“. ECOG PS zu Studienbeginn ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den Endpunkt DFS. Gemäß SGB V ist die Differenzierung nach Krankheitsschwere, hier operationalisiert als ECOG PS zu Studienbeginn ein Subgruppenmerkmal für die Verträglichkeitsbetrachtungen

Weitere Subgruppen

Krankheitsstadium per eCRF

Der Faktor Krankheitsschwere wurde anhand des pathologischen Krankheitsstadiums erfasst. Er wurde anhand des UICC TNM-Klassifikationssystems für maligne Tumoren basierend auf Informationen zu Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung eingestuft und ist die Grundlage für adjuvante Therapieentscheidungen bei NSCLC (66). Daher soll gemäß präspezifiziertem Stratifizierungsfaktor untersucht werden, welchen Einfluss das Krankheitsstadium auf den Behandlungserfolg hat. In der Studie ALINA wurden Patienten mit NSCLC in den postoperativen Stadien IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach UICC V7 eingeschlossen. Für den Faktor Krankheitsstadium wird die Subgruppe mit den folgenden drei Kategorien ausgewertet: „IB“, „II“ und „IIIA“. Das Krankheitsstadium ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und Verträglichkeit.

Ethnizität per eCRF

Gemäß den amerikanischen und europäischen Zulassungsbehörden ist Ethnizität bei multinationalen Studien ein zu berücksichtigender Aspekt, da sich ethnische Subgruppen in Bezug auf Metabolismus oder Ausscheidung von Arzneimitteln unterscheiden können (69, 70). Auch können sich ethnische Gruppen in Hinblick auf äußere Faktoren wie Umwelt oder Diät oder auch aus Kombinationen mehrerer dieser beschriebenen Differenzierungsmöglichkeiten unterscheiden. Für den Faktor Ethnizität wird die Subgruppe mit folgenden drei Kategorien ausgewertet: „asiatisch“, „nicht-asiatisch“ und „unbekannt“. Ethnizität ist eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für die Endpunkte DFS und Verträglichkeit.

Raucherstatus

Rauchen ist ein relevanter Risikofaktor für die Entwicklung von Lungenkrebs. Der Raucherstatus gehört zu den wichtigsten Prognosefaktoren für das NSCLC. Er wird im Rahmen der Diagnostik bei klinischem und/oder radiologischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom erhoben (2–5, 7). Eine europäische Studie aus dem Jahr 2001 zeigte für aktiv Zigaretten rauchende Männer ein 24-fach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, als für Männer, die ihr Leben lang Nichtraucher waren. Ehemalige Raucher hatten der Untersuchung zufolge ein 7,5-fach höheres Risiko (71). Gemäß der oben dargestellten Risiko-Struktur wurden die Patienten in der Studie ALINA vordefiniert unterteilt in „niemals“, „aktuell oder ehemalig“. Der Raucherstatus ist zudem eine im SAP präspezifizierte Subgruppe für den Endpunkt DFS.

Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen

Interaktionstests für Subgruppen

In diesem Nutzendossier sollen Interaktionstests für alle wichtigen Subgruppenanalysen (Treatment-by-subgroup) für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. In die Betrachtung fließen die von Roche als patientenrelevant erachteten Endpunkte ein.

Es erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

ad a)

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen

ad b)

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

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

Tabelle 4-6: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

ALINA	Mortalität/Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	Verträglichkeit	Insgesamt
Anzahl der Endpunkte	3	2	7	12
Anzahl der Subgruppen	7	7	4	-
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	21	14	28	63
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	7	4	12	23
Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$	0,35	0,2	0,6	1,15
a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder in den Responder-Analysen weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information. b: Responder-Analyse zu Woche 12				

Damit ergeben sich insgesamt 23 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$ mit ($\alpha = 0,05$ [zweiseitig] und $k = \text{Anzahl der Vergleiche}$) einem Niveau von mehr als 69 %. Deshalb wird als methodisches Kriterium für Konsistenz eines Subgruppeneffekts über Endpunkte hinweg lediglich bei überzufällig häufigen Interaktionstests von einem möglichen Signal ausgegangen. Gleichzeitig muss die Basis für das jeweilige Ergebnis eine ausreichend große Zahl von Patienten oder Ereignissen sein.

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

Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da ein direkter Vergleich von Alectinib gegenüber der ZVT vorliegt, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches verzichtet. In die entsprechenden Abschnitte wird „nicht zutreffend“ eingetragen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALINA BO40336 NCT03456076 EudraCT: 2017-004331-37	ja	ja	Laufend	Beginn: 08/2018 Geplant bis: 11/2026	Arm A: Alectinib Arm B: platinbasierte Chemotherapie

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

Die Informationen in der Tabelle 4-7 haben den Stand zum 06.05.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

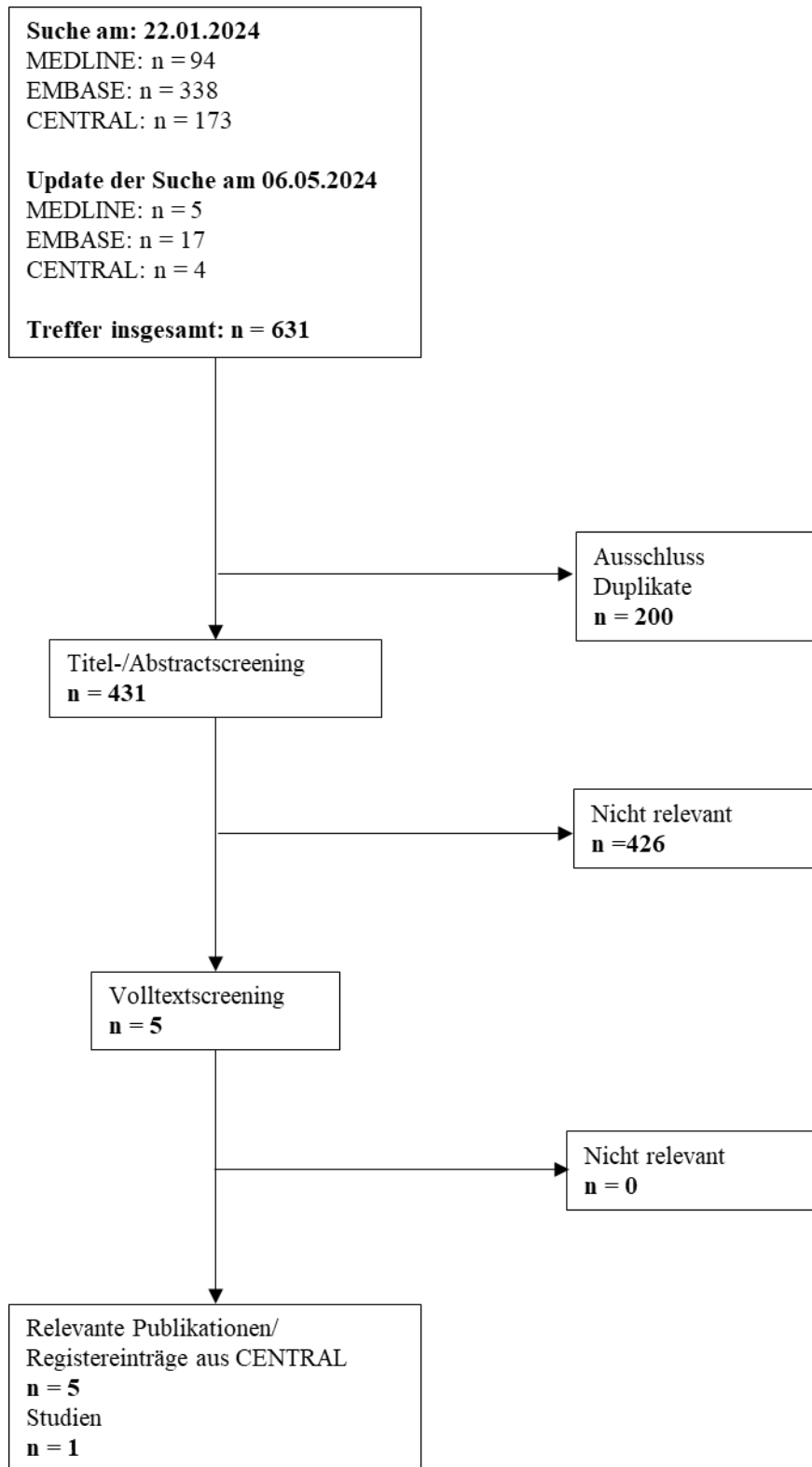


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT mit Alectinib als Monotherapie im neuen adjuvanten Anwendungsgebiet wurde am 22.01.2024 in allen beschriebenen Datenbanken durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 06.05.2024. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Recherche erzielte insgesamt 631 Treffer. Nach Ausschluss von 200 Duplikaten wurden die verbliebenen 431 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abschnitt 4.2.3.5) unterzogen, in dem sie gemäß der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien selektiert wurden.

Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuften Dokumente wurden 5 Artikel anhand der Volltexte beurteilt und alle davon als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Registereinträge/Publikation zur Studie ALINA (72–76).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALINA	Clinicaltrials.gov: (77) ICTRP:(78, 79) EU-CTR: (80)	Ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-9 haben den Stand zum 06.05.2024 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP).

Letztendlich konnte über die Studienregistersuche eine relevante Studie identifiziert werden (77–80). Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie ALINA.

Über das Suchportal der EMA oder über die Datenbank AMIce konnten bei der Suche am 29.05.2024 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
ALINA	Nicht zutreffend.	Ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Informationen in der Tabelle 4-10 haben den Stand zum 29.05.2024.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 29.05.2024 ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie ALINA.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ALINA	ja	ja	Nein	ja (10)	ja (72–75, 77–80)	ja (76)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALINA	Phase III; RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (≥ 4 cm) – IIIA* nach vollständiger Tumorresektion	Arm A: Alectinib (n = 130) Arm B: Platinbasierte Chemotherapie (n = 127)	Laufend, Patientenrekrutierung beendet Randomisierung erster Patient: 16. August 2018 Randomisierung letzter Patient: 08. Dezember 2021 Zulassungsdatenschnitt: 26. Juni 2023	Beginn 16. August 2018 – noch laufend 113 Zentren in 26 Ländern: Patienten (Anzahl Zentren) Republik Korea 49 (8), China 45 (12), Japan 35 (18), Italien 15 (5), Russland 15 (7), Türkei 15 (8), Ukraine 11 (5), Polen 8 (5), Spanien 7 (6), Australien 6 (3), Frankreich 6 (4), Deutschland 6 (4), Taiwan 6 (5), Österreich 5 (1), Weißrussland 5 (3), Thailand 5 (2), USA 3 (3), Dänemark 2 (1), UK. 2 (2), Griechenland 2 (2), Ungarn 2 (2), Israel 2 (2), Rumänien 2 (2), Bosnien und Herzegowina 1 (1), Ägypten 1 (1), Kasachstan 1 (1)	<u>Primärer Endpunkt:</u> DFS (Prüfarzt-basiert) <u>Sekundärer Endpunkt:</u> OS <u>Explorative Endpunkte:</u> - DFS-Raten (nach 3, 4 und 5 Jahre) - Lokalisation des ersten Rezidivs oder einer neuen NSCLC-Primärerkrankung - ZNS-DFS - PRO: SF-36v2 und EQ-5D VAS - Pharmakokinetik - Biomarker <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> - UE; Laborparameter, Vitalzeichen, EKG
*nach UICC/AJCC Staging System, 7. Auflage						

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

Studie	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ALINA	<p>Behandlung: kontinuierlich BID</p> <p><u>Alectinib</u> 600 mg (entsprechend 4 Kapseln à 150 mg) p.o. (zu den Mahlzeiten)</p> <p>Behandlungsdauer: 24 Monate</p>	<p>Behandlung: in 21-tägigen Zyklen nach Wahl des Prüfarztes*</p> <p>Tag 1: <u>Vinorelbin</u> 25 mg/m² i.v. + <u>Cisplatin</u> 75 mg/m² i.v.</p> <p>Tag 8: <u>Vinorelbin</u> 25 mg/m² i.v.</p> <p>oder:</p> <p>Tag 1: <u>Gemcitabin</u> 1.250 mg/m² i.v. + <u>Cisplatin</u> 75 mg/m² i.v.</p> <p>Tag 8: <u>Gemcitabin</u> 1.250 mg/m² i.v.</p> <p>oder:</p> <p>Tag 1: <u>Pemetrexed</u> 500 mg/m² i.v. + <u>Cisplatin</u> 75 mg/m² i.v.</p> <p>Behandlungsdauer: 4 Zyklen à 21 Tage</p>	<p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte über 24 Monate (Alectinib) bzw. 4 Zyklen (platinbasierte Chemotherapie) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer inakzeptablen Toxizität, bis zur Entscheidung des Patienten, die Therapie abzubrechen oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Sowohl für Alectinib als auch für die platinbasierte Chemotherapie waren Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll zulässig. Diese Vorgaben entsprechen denen der Fachinformation der betreffenden Wirkstoffe</p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Vor und/oder nach der Verabreichung von Cisplatin oder Carboplatin sollten die Patienten eine adäquate Antiemese und angemessene Hydratierung erhalten.</p> <p>Vor der Verabreichung von Pemetrexed sollten die Patienten Dexamethason (oder äquivalente Steroide), Folsäure und Vitamin B12 als Prämedikation erhalten.</p>
<p>* Die durch den Prüfarzt gewählte Behandlung sollte über alle Zyklen beibehalten werden. Im Falle einer inakzeptablen Toxizität konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden (Vinorelbin 25 mg/m² i.v. + Carboplatin AUC 5 i.v. / Gemcitabin 1.000 mg/m² i.v. + Carboplatin AUC 5 i.v. / Pemetrexed 500 mg/m² i.v. + Carboplatin AUC 5 oder 6 i.v.).</p>			

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

Studie ALINA	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127	Total N = 257
Alter (in Jahren)			
N	130	127	257
Mittelwert (SD)	53,4 (12,5)	56,6 (11,3)	54,9 (12,0)
Median	54,0	57,0	56,0
Min – Max	26 – 80	33 – 87	26 – 87
Altersgruppe (Anzahl [%])			
N	130	127	257
< 65 Jahre	103 (79,2)	93 (73,2)	196 (76,3)
≥ 65 Jahre	27 (20,8)	34 (26,8)	61 (23,7)
Geschlecht (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Männlich	55 (42,3)	68 (53,5)	123 (47,9)
Weiblich	75 (57,7)	59 (46,5)	134 (52,1)
Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Asiatisch	72 (55,4)	71 (55,9)	143 (55,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Kaukasisch	55 (42,3)	52 (40,9)	107 (41,6)
Unbekannt	2 (1,5)	4 (3,1)	6 (2,3)
ECOG PS zu Studienbeginn (Anzahl [%])			
N	130	127	257
0	72 (55,4)	65 (51,2)	137 (53,3)
1	58 (44,6)	62 (48,8)	120 (46,7)
Raucherstatus (Anzahl [%])			
n	130	127	257
Niemals	84 (64,6)	70 (55,1)	154 (59,9)
Aktuell	5 (3,8)	3 (2,4)	8 (3,1)
Ehemalig	41 (31,5)	54 (42,5)	95 (37,0)

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

Studie ALINA	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127	Total N = 257
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)			
N	129	123	252
Mittelwert (SD)	2,21 (0,93)	2,18 (1,28)	2,19 (1,11)
Median	2,04	1,94	1,99
Min – Max	0,6 – 7,0	0,4 – 13,1	0,4 – 13,1
Lokalisation des Primärtumors (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Links	59 (45,4)	56 (44,1)	115 (44,7)
Rechts	71 (54,6)	71 (55,9)	142 (55,3)
Größter Tumordurchmesser (cm)			
N	129	127	256
Mittelwert (SD)	3,25 (2,24)	3,08 (1,70)	3,17 (1,99)
Median	3,00	2,70	2,80
Min – Max	0,8 – 17,0	0,6 – 10,0	0,6 – 17,0
Histologie (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Plattenepithelial	6 (4,6)	3 (2,4)	9 (3,5)
Nicht-plattenepithelial	124 (95,4)	124 (97,6)	248 (96,5)
Subtyp-Histologie bei nicht-plattenepithelialer Histologie (Anzahl [%])			
N	124	124	248
Adenokarzinom	119 (96,0)	119 (96,0)	238 (96,0)
Gemischte Histologie (ohne SCLC)	2 (1,6)	0	2 (0,8)
NSCLC/nicht weiter spezifiziert	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Andere	1 (0,8)	4 (3,2)	5 (2,0)
Deskriptor des Primärtumors nach UICC V7 (Anzahl [%])			
N	130	127	257
T1a	30 (23,1)	37 (29,1)	67 (26,1)
T1b	21 (16,2)	22 (17,3)	43 (16,7)
T2a	59 (45,4)	47 (37,0)	106 (41,2)
T2b	4 (3,1)	10 (7,9)	14 (5,4)
T3	15 (11,5)	8 (6,3)	23 (8,9)
T4	1 (0,8)	3 (2,4)	4 (1,6)

Studie ALINA	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127	Total N = 257
Deskriptor der Lymphknoten (Anzahl [%])			
N	130	127	257
N0	21 (16,2)	18 (14,2)	39 (15,2)
N1	45 (34,6)	43 (33,9)	88 (34,2)
N2	64 (49,2)	66 (52,0)	130 (50,6)
Deskriptor der Fernmetastasen (Anzahl [%])			
N	130	127	257
M0	130 (100)	127 (100)	257 (100)
Stadium nach UICC V7 (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Stadium IB	17 (13,1)	9 (7,1)	26 (10,1)
Stadium IIA	38 (29,2)	42 (33,1)	80 (31,1)
Stadium IIB	5 (3,8)	5 (3,9)	10 (3,9)
Stadium IIIA	70 (53,8)	71 (55,9)	141 (54,9)
Re-Staging nach UICC V8 (Anzahl [%])			
N	130	127	257
Stadium IB	6 (4,6)	5 (3,9)	11 (4,3)
Stadium IIA	11 (8,5)	4 (3,1)	15 (5,8)
Stadium IIB	40 (30,8)	44 (34,6)	84 (32,7)
Stadium IIIA	66 (50,8)	68 (53,5)	134 (52,1)
Stadium IIIB	7 (5,4)	6 (4,7)	13 (5,1)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

ALINA

Design der Studie

Die Studie ALINA ist eine offene kontrollierte randomisierte multizentrische internationale Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Primäres Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIA (UICC/AJCC Stadieneinteilung, 7. Auflage) mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vollständiger Tumoresektion (9, 10). Die Teilnehmer der Studie mussten sich vier bis zwölf Wochen vor Studienbeginn einer Komplettresektion ihres NSCLC unterzogen haben, eine ALK-positive Erkrankung vorweisen und für eine platinbasierte Therapie geeignet sein. Zudem durften Studienteilnehmer innerhalb der letzten fünf Jahre keine systemischen Krebstherapien (einschließlich ALK-Inhibitoren) erhalten haben. Patienten mit einer vorherigen adjuvanten Radiotherapie des NSCLC wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, mit Ausnahme einer neoadjuvanten Radiotherapie, die mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen worden war. In die Studie wurden Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 aufgenommen. Patienten im Stadium IIIA N2, die nach Ansicht des Prüfarztes für eine postoperative Radiotherapie geeignet waren, wurden explizit von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium IB [Tumor ≥ 4 cm] vs. Stadium II vs. Stadium IIIA; IxRS) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch; IxRS).

Insgesamt wurden 1.642 Patienten zum Einschluss in die Studie gescreent, davon entsprachen 1.385 Patienten nicht den Ein- und Ausschlusskriterien. Der häufigste Ausschlussgrund von der Studienteilnahme war eine ALK-negative Tumorgewebeprobe (79,5 % der Patienten). Nach dem Screening wurden insgesamt 257 Patienten aus 113 Zentren und 26 Ländern in die Studie randomisiert, 130 Patienten im Alectinib-Arm und 127 Patienten im Kontrollarm. Von den 257 randomisierten Patienten brachen insgesamt 9 Patienten die Studie vor Behandlungsbeginn ab (2 Patienten im Alectinib-Arm und 7 Patienten im Kontrollarm), somit erhielten insgesamt 248 Patienten eine Behandlung mit der Studienmedikation (128 Patienten mit Alectinib und 120 Patienten mit platinbasierter Chemotherapie).

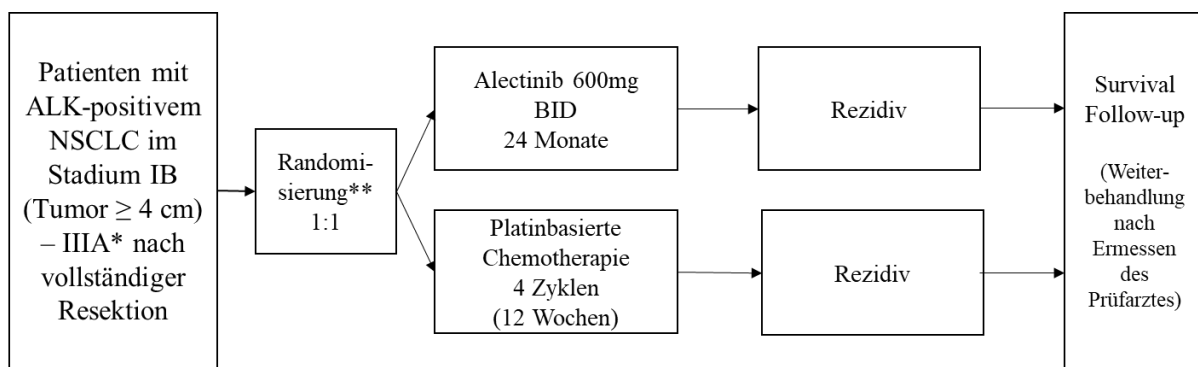
Der erste Patient wurde am 16. August 2018 randomisiert und der letzte Patient am 08. Dezember 2021. Zum Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 hatten insgesamt 192 Patienten (77,4 %) die Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen, 26 Patienten (10,5 %) waren noch unter Behandlung.

Die Studie ALINA gliedert sich in eine Screening-, eine Behandlungs- sowie eine Nachbeobachtungsphase.

Screeningphase: Die Screeningphase dauerte von Tag 28 bis Tag 1 vor Studienbeginn.

Behandlungsphase: Die Behandlungsphase begann mit der ersten Einnahme der Studienmedikation. Alectinib wurde für 24 Monate gegeben, die Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie erfolgte über vier 21-tägige Zyklen (12 Wochen).

Nachbeobachtungsphase (Survival Follow-up): Nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle Patienten weiter beobachtet. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Tod, Lost-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder Beenden der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat. Die mediane Dauer des Survival Follow-up in der ITT-Population betrug zum Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 im Alectinib-Arm 27,8 Monate und im Kontrollarm 28,4 Monate.



ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; BID: zweimal täglich; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

*nach UICC/AJCC Stadieneinteilung, 7. Auflage

** stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium IB [Tumor \geq 4 cm] vs. Stadium II vs. Stadium IIIA) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)

Abbildung 3: Design der Studie ALINA

Studienmedikation

Alectinib

Patienten im Alectinib-Arm erhielten kontinuierlich zweimal täglich oral 600 mg Alectinib in Form von vier Kapseln zu je 150 mg. Die Einnahme erfolgte zusammen mit einer Mahlzeit über einen Zeitraum von 24 Monaten oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer inakzeptablen Toxizität, bis zur Entscheidung des Patienten, die Therapie abubrechen oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Dosis von Alectinib konnte in Schritten von 150 mg bis zu zweimal reduziert werden, um arzneimittelbedingte Toxizitäten in den Griff zu bekommen (d. h. von 600 mg BID auf 450 mg BID und nachfolgend von 450 mg BID auf 300 mg BID). War nach 2 Dosisreduktionen eine weitere Dosisreduktion erforderlich, musste der Patient Alectinib absetzen, die Verabreichung einer Dosis unter 300 mg BID war nicht zulässig.

Platinbasierte Chemotherapie

Patienten im Kontrollarm erhielten nach Wahl des Prüfarztes eines der folgenden platinbasierten Chemotherapieregime in 21-tägigen Zyklen:

- *Pemetrexed plus Cisplatin*

Pemetrexed wurde in einer Dosierung von 500 mg/m² über 10 Minuten als intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Cisplatin wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 im Anschluss an Pemetrexed über 6-8 Stunden als intravenöse Infusion gegeben. Die Behandlungsdauer betrug vier Zyklen.

- *Vinorelbin plus Cisplatin*

Vinorelbin wurde in einer Dosierung von 25 mg/m² über 6–10 Minuten als Bolusinjektion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Cisplatin wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 im Anschluss an Vinorelbin über 6-8 Stunden als intravenöse Infusion gegeben. Die Behandlungsdauer betrug vier Zyklen.

- *Gemcitabin plus Cisplatin*

Gemcitabin wurde in einer Dosierung von 1.250 mg/m² über 30 Minuten als intravenöse Infusion an Tag 1 und Tag 8 eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Cisplatin wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² an Tag 1 im Anschluss an Gemcitabin über 6-8 Stunden als intravenöse Infusion gegeben. Die Behandlungsdauer betrug vier Zyklen.

Traten unter der Behandlung mit Cisplatin inakzeptable Toxizitäten auf, konnte in den genannten Regimen Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Carboplatin wurde in einer Dosierung von AUC 5 (in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin) oder AUC 5 - AUC 6 (in Kombination mit Pemetrexed) über 30 - 60 Minuten als intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus zusammen mit oder nach der Vinorelbin-, Gemcitabin- oder Pemetrexed-Gabe verabreicht.

Die Behandlung mit dem Chemotherapieregime erfolgte für 4 Zyklen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer inakzeptablen Toxizität, bis zur Entscheidung des Patienten, die Therapie abzubrechen oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Cross-over zwischen den Studienarmen war nicht erlaubt.

Studienziel und Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Alectinib vs. platinbasierter Chemotherapie anhand des primären Endpunkts DFS (Prüfarzt-basiert).

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Studie waren:

- Gesamtüberleben
- Krankheitsfreie Überlebensrate nach 3, 4 und 5 Jahren
- Lokalisation des ersten Rezidivs oder einer neuen NSCLC-Primärerkrankung
- ZNS-DFS
- Patientenberichtete Endpunkte: Subjektiver Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS und Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2
- Verträglichkeit

Datenschnitte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ALINA ist das DFS. Für die Studie ALINA war eine präspezifizierte Interimsanalyse und eine finale Analyse des DFS geplant. Die finale Analyse sollte gemäß Fallzahlplanung zum Zeitpunkt des Eintritts von 89 DFS-Ereignissen in der Stadium II-IIIa-Population durchgeführt werden. Die Interimsanalyse für das DFS sollte durchgeführt werden, sobald 67 % der für die primäre DFS-Analyse geplanten DFS-Ereignisse in der Stadium II-IIIa-Population eingetreten waren (entspricht 59 DFS-Ereignissen). Gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Testhierarchie sollte die Interimsanalyse für das DFS in der ITT-Population nur durchgeführt werden, wenn in der Stadium II-IIIa-Population eine signifikante Verlängerung des DFS gezeigt werden konnte.

Der präspezifizierte Datenschnitt für das DFS wurde gemäß Fallzahlplanung nach Auftreten von 59 DFS-Ereignissen in der Stadium II-IIIa-Population am 26. Juni 2023 und konsekutiv auch in der ITT-Population vollzogen und wird hier als aktueller Zulassungsdatenschnitt berichtet.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

Die Intention to treat (ITT)-Population der Studie ALINA umfasst alle randomisierten Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) – IIIa (UICC V7) nach vollständiger Tumorresektion unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die ITT-Population wird als relevante Population für die Ergebnisdarstellung bei der Wirksamkeit im Dossier herangezogen. Die Datenanalyse erfolgt nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte wurden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Baseline vorliegt (PRO-Population). Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass in der Studie ALINA zwei verschiedene Therapieprinzipien verglichen werden: Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten insgesamt 4 (21-tägige) Zyklen Chemotherapie, während Patienten, die in den Alectinib-Arm randomisiert wurden, über insgesamt 2 Jahre

kontinuierlich behandelt wurden. Da bei Patienten des Kontrollarms auf die ersten 12 Wochen der Erfassung eine weitere Erhebung zum Zeitpunkt der Safety Follow Up Visite (28 Tage nach Beendigung des letzten Chemotherapie Zyklus; ca. Woche 16) erfolgte, waren zudem die Zeitpunkte der PRO-Erhebung ab der 12. Woche nicht mehr synchron, sondern um etwa 4 Wochen versetzt. Daher wurden für PRO statistische Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Für den Zeitraum ab Woche 12 wurden die Mittelwertverläufe deskriptiv dargestellt.

Für die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit der Studie werden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety- [SAF-] Population). Für die Auswertungen werden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten, werden dem Alectinib-Arm zugeordnet, (auch wenn dies fälschlicherweise geschah).

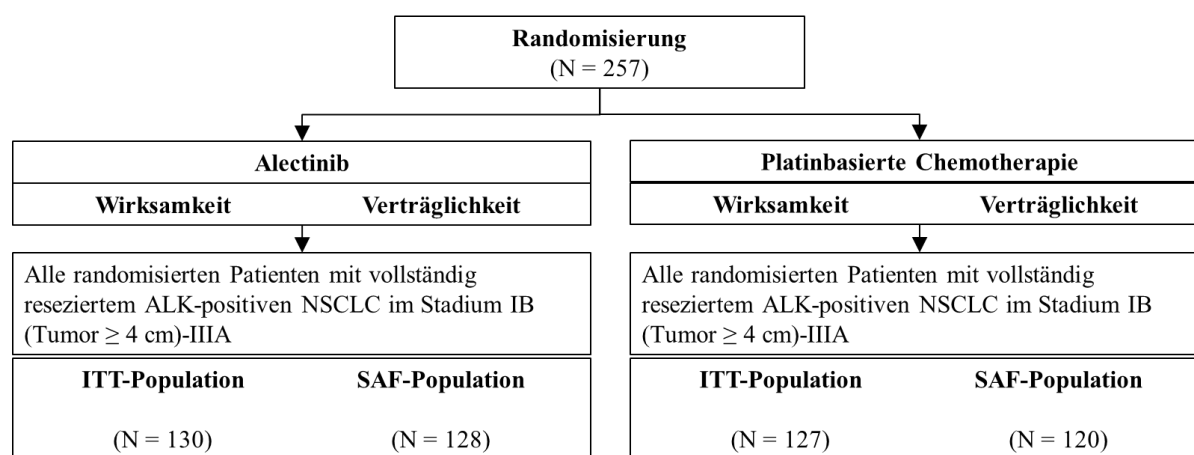


Abbildung 4: Übersicht über die Analysepopulationen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Patienten im Alectinib-Arm und im Kontrollarm sind hinsichtlich der demografischen Charakteristika ausgewogen. Die ITT-Population besteht aus ca. 40 % Kaukasiern und weist ein medianes Alter von 56 Jahren (Spanne: 26 – 87 Jahre) auf. Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen (männlich 47,9 %; weiblich 52,1 %). Alle Patienten weisen entweder einen ECOG PS von 0 (53,3 %) oder 1 (46,7 %) auf und waren zu 60 % niemals Raucher. Fast alle Tumore zeigen eine Nicht-Plattenepithel-Histologie (96,5 %). Davon stellen Adenokarzinome mit 96 % den häufigsten Subtyp dar. Ca. die Hälfte aller Patienten (54,1 %) weisen Tumore im UICC-Stadium IIIA, 35,8 % im Stadium II und 10,1 % im Stadium IB nach UICC V7 auf. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung betrug 1,99 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die für dieses Dossier relevante Zulassungspopulation umfasst erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach

vollständiger Tumorresektion. Aktuell liegen zur Charakterisierung der Population keine belastbaren Datensätze für Deutschland vor. Informationen zur Charakterisierung von europäischen Patienten mit ALK-positivem NSCLC in den Stadien I-III können einer Datenerhebung aus der iBiobank des European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project entnommen werden. Diese werden hier mangels verfügbarer Daten für Deutschland zur Einordnung der allgemeinen Patientencharakteristika der Studie ALINA herangezogen (81).

In die Untersuchung wurden 1.281 Patienten mit Adenokarzinom der Lunge aus Europa, China und den USA eingeschlossen, der Anteil an europäischen Patienten umfasst 87 %, die Patienten stammten u. a. aus Zentren in der Schweiz, Belgien und den Niederlanden. Insgesamt waren 90 % der eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung, insofern wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Untersuchung auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Der ALK-Status der Patienten wurde anhand Immunohistochemie (IHC)-Testung bestimmt. Insgesamt waren die 80 ALK-positiven Patienten der iBiobank-Untersuchung überwiegend weiblich (52,5 %) und entsprechen damit der Geschlechterverteilung der Studie ALINA (52,1 % weibliche Patienten). Mit einem medianen Alter von 63,4 Jahren waren die ALK-positiven Patienten geringfügig älter als die Patienten der Studie ALINA (medianes Alter 56,0 Jahre) (81). Beim ALK-positiven NSCLC sind häufig Nie-Raucher betroffen, so waren auch in ALINA zu 59,9 % Nie-Raucher eingeschlossen (82–84).

In Bezug auf die Geschlechtsverteilung, das Alter und den Raucherstatus entspricht die Studienpopulation somit der vorliegenden Evidenz zur Epidemiologie des ALK-positiven NSCLC.

Die Studie ALINA schloss Patienten mit ECOG PS 0 oder 1 ein. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur adjuvanten platinbasierten Chemotherapie nach vollständiger Tumorresektion (2). Die Patienten im Kontrollarm der Studie ALINA erhielten 4 Zyklen einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie und entsprechen somit bezüglich der Zyklenzahl den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie (2, 10). Pemetrexed ist bei Vorliegen eines nicht-plattenepithelialen NSCLC allgemein und insbesondere bei Vorliegen einer Treiberalteration der präferierte Kombinationspartner für Cis- oder Carboplatin; in der Studie ALINA erhielten 80 % der Patienten im Kontrollarm eine platinbasierte Therapie mit Pemetrexed (2, 10).

Zusammenfassend entsprechen die Patienten der Zulassungspopulation der Studie ALINA sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien dem deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein IxRS. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Alectinib-Arm und den Kontrollarm.

Für diese Phase III-Zulassungsstudie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da Alectinib oral verabreicht wurde, während die platinbasierten Chemotherapien intravenös verabreicht wurden. Die Verblindung der Behandlungen würde in diesem Szenario sowohl für die Patienten als auch für die Prüfarzte eine unangemessene Belastung darstellen. Auch weisen die Behandlungen der jeweiligen Studienarme deutlich zu unterscheidende Toxizitätsprofile auf und bei den platinbasierten Chemotherapien mussten zusätzlich Prämedikationen verabreicht werden. Somit wären sowohl Patienten als auch Prüfarzte in der Lage gewesen, die dem Patienten zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte der Studie ALINA identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Dimension	Endpunkt	Studie
		ALINA
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität	Krankheitsfreies Überleben (inkl. Rezidivrate und ZNS-DFS)	ja
	Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2	ja
Verträglichkeit	Generelle Verträglichkeit	ja
	Spezifische Verträglichkeit	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ALINA	<p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei onkologischen Erkrankungen wie der des NSCLC (siehe 4.2.5.2).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Überlebensstatus wurde zu jeder Visite und während des Long-Term Follow-up alle 6 Monate (\pm 14 Tage) per Telefonanruf oder Klinikbesuch bis zum Tod, Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor erfasst. Die finale OS-Analyse soll etwa 5 Jahre nach Aufnahme des letzten Patienten durchgeführt werden. Die Studie wird formell beendet, sobald die finale OS-Analyse durchgeführt wird.</p> <p>Zensierung</p> <p>Die Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Baseline keine weiteren Informationen zum Überlebensstatus vor, wurden die Patienten zum Tag der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.</p> <p>Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA; IxRS) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch; IxRS) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Die nachfolgenden Anti-Krebstherapien entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Knapp 90 % der Patienten in beiden Armen erhielten eine nachfolgende Anti-Krebstherapie, davon im Kontrollarm 86 % der Patienten einen ALK-TKI (siehe separater Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie – Cut-off	Alectinib			Platinbasierte Chemotherapie			Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023							
OS	130	2 (1,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	4 (3,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,46 [0,08; 2,52] 0,3603
a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)							
b: Log-Rank-Test							
n.e.: Nicht erreicht							

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 waren insgesamt 6 Todesfälle unter den Patienten der ITT-Population aufgetreten (2 im Alectinib-Arm [1,5 %] und 4 im Kontrollarm [3,1 %]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie verstarben somit doppelt so viele Patienten wie unter bzw. nach Alectinib. Die Ergebnisse zeigen zum jetzigen Zeitpunkt keinen signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,52]; $p = 0,3603$), das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Basierend auf den Kaplan-Meier-Kurven ist jedoch bereits ein deutlicher Trend zugunsten der Patienten im Alectinib-Arm erkennbar. Die Sterberisikoreduktion beträgt **54 %**.

Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben. Die Kurven beginnen sich bereits ab Monat 33 zu trennen.

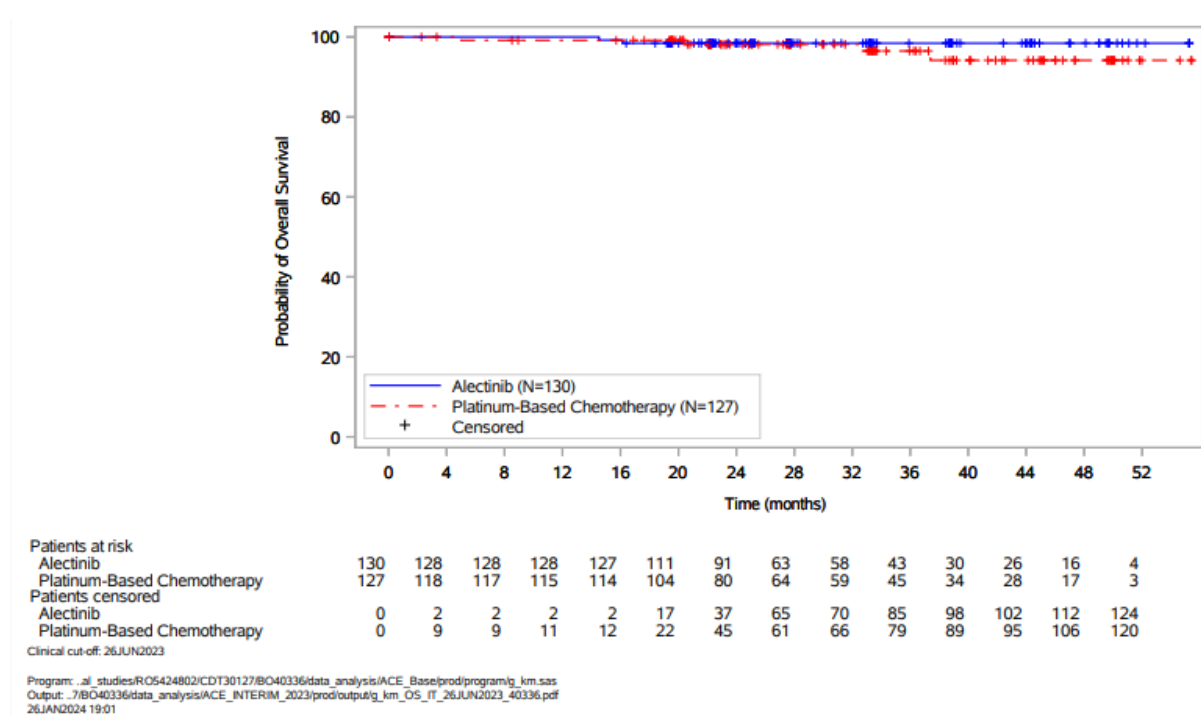


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS)

Studie	Operationalisierung
ALINA	<p><u>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</u></p> <p>Die Dauer des DFS, beurteilt durch den Prüfarzt, ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie und wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status • Auftreten eines neuen primären NSCLC, durch den Prüfarzt beurteilt • Tod durch jegliche Ursache <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Für Patienten in einer Therapie mit kurativer Absicht – wie der adjuvanten Tumorthherapie des NSCLC, bei der das primäre Therapieziel nach Komplettresektion darin besteht, spätere Rezidive und die dadurch bedingten Todesfälle zu verhindern – stellt das Auftreten eines Rezidivs ein unmittelbar patientenrelevantes Ereignis dar. Das DFS zeigt speziell bei adjuvanten Tumorthérapien als patientenrelevanter Endpunkt ein differenziertes Bild für die Bewertung der Wirksamkeit und bezieht neben dem Gesamtüberleben zusätzlich krankheitsbedingte Ereignisse wie lokoregionäre Rezidive, Fernmetastasen sowie ein neues primäres NSCLC in einem kombinierten Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz ein. Daher werden neben den Ergebnissen der Auswertung des kombinierten Endpunkts DFS auch die jeweiligen Einzelkomponenten/Rezidivarten dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bei allen Patienten erfolgte zu Baseline (bis zu 28 Tage vor Randomisierung) eine Tumordiagnostik. Nachfolgende Untersuchungen umfassten CT-Scans (mit oralem/IV-Kontrastmittel, sofern nicht kontraindiziert) des Brustkorbs, CT/MRT-Scans des Abdomens (einschließlich Leber und Nebennieren) und des Gehirns, alle 12 Wochen (± 7 Tage) während der ersten 2 Jahre, alle 24 Wochen (± 14 Tage) während der Jahre 3-5 und danach jährlich (± 28 Tage) bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Tod, Lost-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat. CT/MRT-Scans des Beckens und des Halses sowie Isotopenscans der Knochen (wenn die Bildgebung der Knochen medizinisch sinnvoll war) sollten einbezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt war.</p> <p>Zensierung</p> <p>Daten der Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Waren keine post-Baseline-Daten verfügbar, so wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Analyse</p> <p>Das DFS wird anhand einer TTE-Analyse bewertet. Die Analysen beruhen auf der ITT-Population. Für die durchgeführten TTE-Analysen wurden Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA; IxRS) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch; IxRS) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 berücksichtigt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen für DFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS, BICR-basiert: <p>Das mittel BICR bewertete DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung, dem Auftreten eines neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Die Beurteilung durch die IRF erfolgte mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiografischen sowie anderer klinischer Daten.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereigniszeitanalysen für die Einzelkomponenten des DFS (Zeit bis Rezidiv bzw. Tod) <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>DFS – Einzelkomponente Rezidiv und neues primäres NSCLC:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung (Prüfarzt beurteilt) oder dem Auftreten eines neuen primären NSCLC (Prüfarzt beurteilt) je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat. Verstorbene Patienten ohne vorheriges Rezidiv oder neues primäres NSCLC wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. ○ <u>DFS – Einzelkomponente Tod ohne Rezidiv:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch jegliche Ursache. Patienten mit Rezidiv oder dem Auftreten eines neuen primären NSCLC wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs oder des neuen primären NSCLC zensiert. • Ereignisraten des kombinierten Endpunktes DFS (DFS-Rate) • Deskriptive Darstellung der Art der Rezidive • ZNS-DFS <p>Das ZNS-DFS, beurteilt durch den Prüfarzt, wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat.</p> <p><u>Instrumente und klinische Relevanz</u></p> <p>Für Patienten mit einer malignen Grunderkrankung mit hoher ZNS-Metastasierungstendenz – wie beim ALK-positiven NSCLC – ist es ein besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel, das Auftreten von ZNS-Rezidiven entweder zu verhindern oder ihr Auftreten so lange wie möglich hinauszuzögern. Hirnmetastasen beeinträchtigen die Lebensqualität besonders stark und reduzieren die verbleibende Lebenserwartung erheblich.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Bei allen Patienten erfolgte zu Baseline (bis zu 28 Tage vor Randomisierung) eine Tumordiagnostik. Nachfolgende Untersuchungen umfassten CT-Scans (mit oralem/IV-Kontrastmittel, sofern nicht kontraindiziert) des Brustkorbs, CT/MRT-Scans des Abdomens (einschließlich Leber und Nebennieren) und des Gehirns, alle 12 Wochen (± 7 Tage) während der ersten 2 Jahre, alle 24 Wochen (± 14 Tage) während der Jahre 3-5 und danach jährlich (± 28 Tage) bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Tod, Lost-to-Follow-up, Widerruf der Patienteneinwilligung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat. CT/MRT-Scans des Beckens und des Halses sowie Isotopenscans der Knochen (wenn die Bildgebung der Knochen medizinisch sinnvoll ist) sollten einbezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt war.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="416 286 539 315"><u>Zensierung</u></p> <p data-bbox="416 322 1406 506">Daten der Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS, oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Daten der Patienten, bei denen eine Progression außerhalb des ZNS vor einem eventuellen ZNS-DFS auftrat, wurden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS zensiert. Waren keine post-Baseline-Daten verfügbar, so wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p data-bbox="416 517 799 546">Einzelkomponenten des ZNS-DFS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="517 553 1406 613">○ Ereigniszeitanalysen für die Einzelkomponenten des ZNS-DFS (Zeit bis ZNS-Rezidiv bzw. Tod) <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="612 622 1018 651">▪ <u>Einzelkomponente ZNS-Rezidiv:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS (Prüfarzt beurteilt). Verstorbene Patienten ohne vorheriges ZNS-Rezidiv wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. <li data-bbox="612 853 1126 882">▪ <u>Einzelkomponente Tod ohne ZNS-Rezidiv:</u> Definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes durch jegliche Ursache. Patienten mit ZNS-Rezidiv wurden zum Zeitpunkt des Auftretens des ZNS-Rezidivs zensiert. <li data-bbox="517 992 1406 1050">○ Ereignisraten des kombinierten Endpunktes ZNS-DFS (ZNS-Rezidivrate), siehe auch separater Anhang 4-G.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung durch Prüfärzte oder Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Des Weiteren wurde als Sensitivitätsanalyse die Beurteilung mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiografischen sowie anderer klinischer Daten herangezogen. Die verblindete Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Prüfarztbewertung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.

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

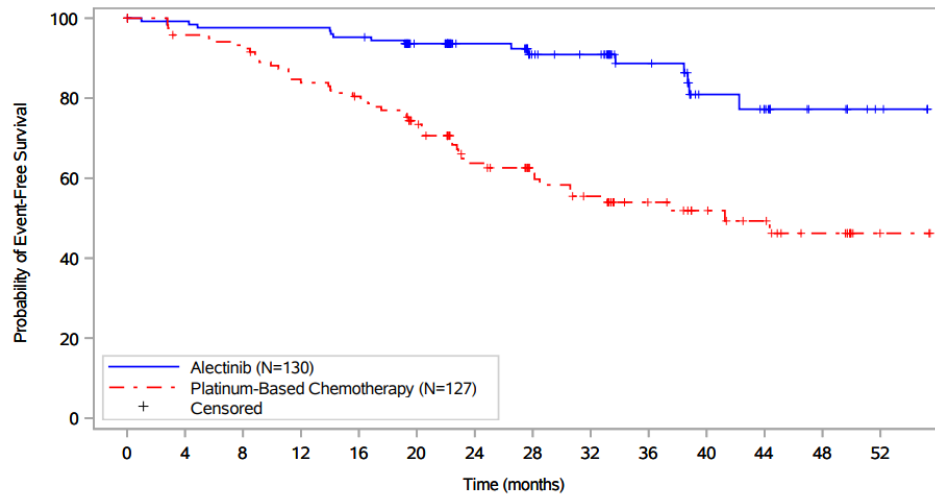
Tabelle 4-22: Ergebnisse für das krankheitsfreie Überleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie – Cut-off	Alectinib			Platinbasierte Chemotherapie			Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023							
DFS ¹	130	15 (11,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	50 (39,4)	41,3 [28,5; n.e.]	0,24 [0,13; 0,43] < 0,0001
Ergänzende Einzelkomponenten DFS							
Zeit von Randomisierung bis Rezidiv	130	15 (11,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	49 (38,6)	44,4 [28,5; n.e.]	0,25 [0,14; 0,44] < 0,0001
Zeit von Randomisierung bis Tod	130	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n.b.] 0,1859
Sensitivitätsanalyse							
BICR-DFS	130	16 (12,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	39 (30,7)	n.e. [37,4; n.e.]	0,30 [0,17; 0,54] < 0,0001
¹ Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs, neuen primären NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt. Die Kaplan-Meier-Plots der Time-to-Event Analysen der Einzelkomponenten des Endpunktes DFS befinden sich im separaten Anhang 4-G a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm), II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS) b: Log-Rank-Test n.b.: Nicht berechenbar n.e.: Nicht erreicht.							

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 wurden insgesamt 65 DFS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet (15 im Alectinib-Arm [11,5 %] und 50 im Kontrollarm [39,4 %]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie traten mehr als dreimal so viele Rezidive auf wie unter bzw. nach Alectinib. Die Ergebnisse zum Krankheitsfreien Überleben zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,13; 0,43]; $p < 0,0001$). Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm klinisch hoch relevant und statistisch signifikant um **76 %** gesenkt.

Das mediane DFS betrug im Kontrollarm 41,3 Monate. Im Alectinib-Arm wurde der Median noch nicht erreicht.

Abbildung 6 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das Krankheitsfreie Überleben. Beim DFS wird eine sehr frühe (bereits ab ca. 4 Monaten) konstante und bedeutende Trennung der Kurven beobachtet. Nach drei Jahren waren im Alectinib-Arm noch 88,7 % der Patienten am Leben und rezidivfrei, im Kontrollarm waren es nur 54,0 % (10).



Patients at risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Alectinib	130	125	123	123	120	101	74	58	54	39	22	18	10	4	
Platinum-Based Chemotherapy	127	113	110	98	93	80	55	43	37	27	21	17	11	2	
Patients censored															
Alectinib	0	4	4	4	4	21	48	62	66	80	94	97	105	111	
Platinum-Based Chemotherapy	0	9	9	10	11	17	32	42	44	53	58	61	66	75	

Clinical cut-off: 26JUN2023

Program: ..al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/ACE_Base/prod/program/g_km.sas
 Output: ..BO40336/data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/g_km_DFS_IT_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 18:57

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das krankheitsfreie Überleben aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

Das mittels BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den statistisch signifikanten und medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Alectinib-Arm.

Ergänzende Analyse: DFS-Rate und Art der Rezidive

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die ergänzende Analyse zur DFS-Rate aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie – Cut-off Endpunkt/ Skala	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95 % KI] p-Wert ^b	OR ^a [95 % KI]	aRR ^a [95 % KI]
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023					
DFS-Rate ¹	15/130 (11,5)	50/127 (39,4)	0,29 [0,17; 0,49] < 0,0001	0,20 [0,11; 0,39]	-0,272 [-0,375; -0,168]
Art der Rezidive					
Lokales Rezidiv	8/130 (6,2)	20/127 (15,7)	-	-	-
Regionales Rezidiv	5/130 (3,8)	12/127 (9,4)	-	-	-
Fernrezidiv	5/130 (3,8)	27/127 (21,3)	-	-	-
Neues primäres NSCLC	1/130 (0,8)	0/127 (0,0)	-	-	-
¹ Ereignis: Rezidiv, neues primäres NSCLC oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt Bei der Art der Rezidive wird jeweils das erste auftretende DFS-Ereignis aufgeführt. a: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm), II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS) b: Wald-Test					

Die ergänzend durchgeführte Analyse der Rezidivrate (inkl. Tod) zeigt ebenfalls, dass statistisch signifikant weniger Patienten im Alectinib-Arm ein DFS-Ereignis erlitten hatten als im Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 0,29 [0,17; 0,49]; $p < 0,0001$).

Fernrezidive stellen im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar. Diese traten mehr als fünf Mal häufiger im Kontrollarm als im Alectinib-Arm auf. Unter den Fernrezidiven im Kontrollarm sind insbesondere die Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS, 52,0 % der Fernrezidive) und Knochenmetastasen (30 % der Fernrezidive) zu beobachten (10). Im Alectinib-Arm ist die häufigste Art der Rezidive das Lokalrezidiv, Fernrezidive sind nur etwa halb so häufig. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist. ZNS-Rezidive, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen, traten im Vergleichsarm fast viermal häufiger als im Alectinib-Arm auf. Die bedeutenden Vorteile für Patienten im Alectinib-Arm in Bezug auf das Auftreten von ZNS-Metastasen sind im folgenden Abschnitt anhand der Daten zum Endpunkte ZNS-DFS dargestellt.

Ergänzender Endpunkt ZNS-DFS inkl. ZNS-Rezidivrate und Einzelkomponenten

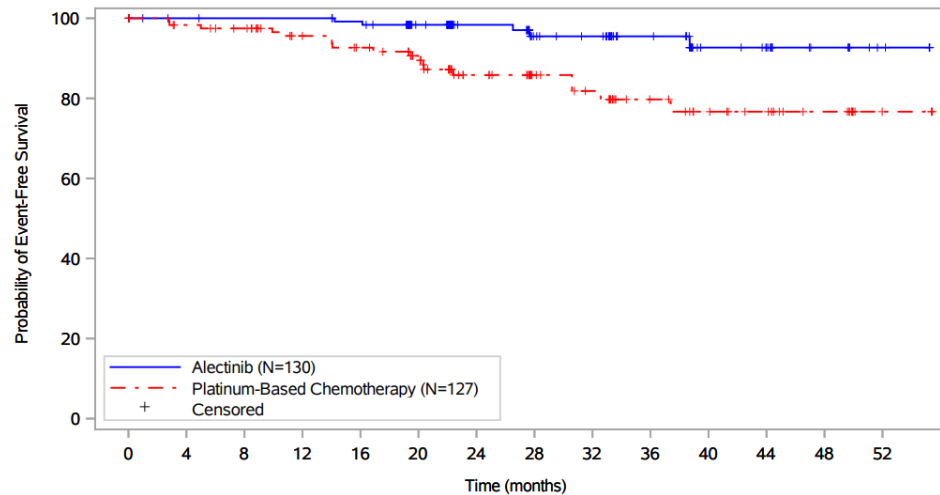
Tabelle 4-24: Ergebnisse für das ZNS-DFS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie – Cut-off	Alectinib			Platinbasierte Chemotherapie			Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie
	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023							
ZNS-DFS ¹	130	5 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	18 (14,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,22 [0,08; 0,58] 0,0009
Einzelkomponenten ZNS-DFS							
Zeit von Randomisierung bis ZNS-Rezidiv	130	4 (3,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	14 (11,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,23 [0,07; 0,69] 0,0045
Zeit von Randomisierung bis Tod	130	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	127	4 (3,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,18 [0,02; 1,60] 0,0828
¹ Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ZNS-Rezidivs oder Tod durch jegliche Ursache je nachdem, was zuerst auftritt. a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm), II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS) b: Log-Rank-Test n.e.: Nicht erreicht							

Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 wurden insgesamt 23 ZNS-DFS-Ereignisse in der ITT-Population beobachtet (5 im Alectinib-Arm [3,8 %] und 18 im Kontrollarm [14,2 %]). Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie traten fast viermal so viele Ereignisse auf wie unter bzw. nach Alectinib. Die Ergebnisse zum ZNS-DFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,08; 0,58]; p = 0,0009). Unter Alectinib konnte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um **78 %** gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Die Analyse der ZNS-Rezidivrate bestätigt den bedeutenden Vorteil (RR [95 %-KI]: 0,27 [0,10; 0,71]; p = 0,0076); siehe auch separater Anhang 4-G).

Abbildung 7 zeigt eine sehr frühe, konstante und deutliche Trennung bereits ab dem vierten Monat der Kaplan-Meier Kurven.



Patients at risk														
Alectinib	130	125	124	124	121	102	74	58	54	39	22	18	10	4
Platinum-Based Chemotherapy	127	115	111	98	93	82	57	45	39	27	21	17	11	2
Patients censored														
Alectinib	0	5	6	6	8	26	54	68	72	87	103	107	115	121
Platinum-Based Chemotherapy	0	10	13	24	26	35	56	68	72	83	88	92	98	107

Clinical cut-off: 26JUN2023

Program: ..al_studies/ROS424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/ACE_Base/prod/program/g_km.sas
 Output: ..40336/data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/g_km_DFSCNS_IT_26JUN2023_40336.pdf
 26.JAN2024 19:02

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das ZNS-DFS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ALINA	<p><u>Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</u></p> <p>Patientenberichtete Endpunkte des Fragebogens EQ-5D sind explorative Endpunkte in der Studie.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das von der EuroQoL Group entwickelt wurde (37). Die EQ-5D VAS stellt eine visuelle Analogskala dar, anhand dessen die Patienten ihren subjektiven Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala angeben können. Die Skala reicht von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitsstatus) Punkte. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich des subjektiven Gesundheitszustands nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Die Ergebnisse werden als Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu Woche 12 dargestellt.</p> <p>Die MID, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 15 Punkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2. Eine Bestätigung der Verschlechterung durch eine spätere Messung war dabei nicht nötig.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen EQ-5D in der Version 5L wurde von den Patienten beider Studienarme alle 3 Wochen bis Woche 12 ausgefüllt. Bei Patienten des Alectinib-Armes wurde der Fragebogen anschließend alle 12 Wochen bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Widerruf der Patienteneinwilligung, Tod oder bis Woche 96, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat, jeweils vor allen anderen Bewertungen erhoben. Bei Patienten des Kontrollarms folgte auf die ersten 12 Wochen der Erfassung des EQ-5D Fragebogens eine weitere Erhebung zum Zeitpunkt der Safety Follow Up Visite (28 Tage nach Beendigung des letzten Chemotherapie Zyklus; ca. Woche 16) sowie daran anschließend ebenfalls alle 12 Wochen bei den Disease Follow Up Visite (DFV 1-7). Damit war nach 12 Wochen die Erfassung des Fragebogens zwischen beiden Studienarmen zeitlich um ca. 4 Wochen versetzt und nicht mehr synchronisiert.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der ITT-Population, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert bis zu Woche 12 vorlag (PRO-Population). Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu Woche 12 eine Verschlechterung um mindestens 15 Punkte aufwies.</p> <p>Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, konnten 4 (21-tägige) Zyklen der Behandlung erhalten, während die Patienten im Alectinib-Arm 24 Monate behandelt wurden. Nach Woche 12 waren die Erhebungszeitpunkte für den EQ-5D Fragebogen zwischen beiden Studienarmen zeitlich nicht mehr synchronisiert. Aufgrund dieses Unterschieds in den Behandlungsplänen wurden PRO Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Aus Gründen der Transparenz ist der Mittelwertverlauf über den gesamten Erhebungszeitraum dem Anhang 4-G zu entnehmen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die durchgeführten Responder-Analysen wurden Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA; IxRS) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch; IxRS) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 berücksichtigt.</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zum Gesundheitszustand nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten zur VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Im Alectinib-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 12 bei über 98 % und im Kontrollarm bei über 90 %. Auch darüber hinaus waren in beiden Studienarmen die Rücklaufquoten bis Woche 96 bzw. bis zur Disease Follow Up Visite 7 (DFV) hoch - im Alectinib Arm bei über 95 % und im Chemotherapie-Arm bei über 87 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-27: Anteil der Patienten mit Bewertung für die EQ-5D VAS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

Zeitpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)
Baseline	130	127 (97,7)	127	120 (94,5)
Woche 3	127	125 (98,4)	119	117 (98,3)
Woche 6	123	121 (98,4)	117	116 (99,1)
Woche 9	123	120 (97,6)	112	110 (98,2)
Woche 12	122	120 (98,4)	106	96 (90,6)

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung (MID = 15 Punkte) des subjektiven Gesundheitszustands zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand der EQ-5D VAS aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PRO-Population

Studie – Cut-off	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR ^a [95 % KI] p-Wert ^b	OR ^a [95 % KI]	aRR ^a [95 % KI]
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023					
EQ-5D VAS	16/119 (13,4)	12/96 (12,5)	1,15 [0,58; 2,28] 0,6917	1,07 [0,47; 2,43]	-0,002 [-0,087; 0,084]
a: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)					
b: Wald-Test					

Unter Berücksichtigung der EQ-5D VAS lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum subjektiven Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen feststellen (RR [95 %-KI]: 1,15 [0,58; 2,28]; p = 0,6917).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich des subjektiven Gesundheitszustands nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Aus Gründen der Transparenz sind

zusätzlich die Mittelwertsverläufe für beide Studienarme über den gesamten Beobachtungszeitraum im separaten Anhang 4-G 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 nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36v2

Studie	Operationalisierung
ALINA	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2</u></p> <p>Patientenberichtete Endpunkte zum Fragebogen SF-36v2 sind explorative Endpunkte in der Studie.</p> <p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Der SF-36v2 ist ein krankheitsübergreifendes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 36 Items, von denen 35 Items aufgeteilt sind in 8 Domänen und 2 Summenskalen für den körperlichen (Physical Component Summary, PCS) und mentalen (Mental Component Summary, MCS) Gesundheitszustand.</p> <p>Körperlicher Gesundheitszustand (PCS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit (10 Items) • Körperliche Rollenfunktion (4 Items) • Körperliche Schmerzen (2 Items) • Allgemeiner Gesundheitszustand (5 Items) <p>Mentaler Gesundheitszustand (MCS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychisches Wohlbefinden (5 Items) • Emotionale Rollenfunktion (3 Items) • Vitalität (4 Items) • Soziale Funktionsfähigkeit (2 Items) <p>Mit einem Einzelitem wird zusätzlich der aktuelle Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr erfragt. Die Fragen beziehen sich mit Ausnahme der letzten Frage auf den Gesundheitszustand in den letzten 4 Wochen. Da der Gesundheitszustand bereits über die EQ-5D VAS erfasst wird, wird das Einzelitem nicht separat dargestellt.</p> <p>Der Wertebereich einer Domäne bzw. einer Summenskala reicht nach Transformation von 0 bis 100 und ist so normiert, dass der Wert 50 die Norm mit einer Standardabweichung von 10 darstellt. Ein höherer Wert steht für eine bessere Lebensqualität des Patienten. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Die Ergebnisse werden in einer Responderanalyse als Anteile der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung zu Woche 12 dargestellt.</p> <p>Die MIDs, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, sind in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2 angegeben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Der Fragebogen SF-36v2 wurde von den Patienten beider Studienarme alle 3 Wochen bis Woche 12 ausgefüllt. Bei Patienten des Alectinib-Armes wurde der Fragebogen anschließend alle 12 Wochen bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Widerruf der Patienteneinwilligung, Tod oder bis Woche 96, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat, jeweils vor allen anderen Bewertungen erhoben. Bei Patienten des Kontrollarms folgte auf die ersten 12 Wochen der Erfassung des SF-36v2 Fragebogens eine weitere Erhebung zum Zeitpunkt der Safety Follow Up Visite (28 Tage nach Beendigung des letzten Chemotherapie Zyklus; ca. Woche 16) sowie daran anschließend ebenfalls alle 12 Wochen zu den Disease Follow Up Visiten (DFV 1-7). Damit war</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>nach 12 Wochen die Erfassung des Fragebogens zwischen beiden Studienarmen zeitlich um ca. 4 Wochen versetzt und nicht mehr synchronisiert.</p> <p>Analysen</p> <p>Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der ITT-Population, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert bis zu Woche 12 vorlag (PRO-Population). Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu Woche 12 eine Verschlechterung um mindestens die in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2 angegebenen MIDs aufwies.</p> <p>Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, konnten 4 (21-tägige) Zyklen der Behandlung erhalten, während die Patienten im Alectinib-Arm die Behandlung über 24 Monate erhalten konnten. Nach Woche 12 waren die Erhebungszeitpunkte für den SF-36v2 Fragebogen zwischen beiden Studienarmen zeitlich nicht mehr synchronisiert. Aufgrund dieses Unterschieds in den Behandlungsplänen wurden PRO Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Aus Gründen der Transparenz ist der Mittelwertverlauf über den gesamten Erhebungszeitraum dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Für die durchgeführten Responder-Analysen wurden Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA; IxRS) und Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch; IxRS) als Stratifizierungsvariablen verwendet, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 berücksichtigt.</p> <p>Details zu den MMRM-Analysen und Mean Plots finden sich unter 4.2.5.4. Ergebnisse der MMRM-Analysen und Mean Plots befinden sich im separaten Anhang 4-G</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 in der RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten des SF-36v2 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Im Alectinib-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 12 bei über 93 % und im Kontrollarm bei über 89 %. Auch darüber hinaus waren in beiden Studienarmen die Rücklaufquoten bis Woche 96 bzw. bis zum DFV 7 hoch - im Alectinib Arm bei über 92 % und im Chemotherapie-Arm bei über 84 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Tabelle 4-31: Anteil der Patienten mit Bewertung für den SF-36v2 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

Zeitpunkt	Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie	
	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*	Patienten in Studie N	Rücklaufquote n (%)*
Baseline	130	122 (93,9)	127	113 (89,0)
Woche 3	127	124 (97,6)	119	109 (91,6)
Woche 6	123	118 (95,9)	117	108 (92,3)
Woche 9	123	116 (94,3)	112	109 (97,3)
Woche 12	122	114 (93,4)	106	95 (89,6)

*: Minimale Rücklaufquote zum Erhebungszeitpunkt

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand des SF-36v2 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, PRO-Population

Studie – Cut-off	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie		
			RR ^a [95 %-KI] ^b p-Wert	OR [95 %-KI]	aRR [95 %-KI]
Endpunkt/Skala	Patienten mit Verschlechterung n/N (%)	Patienten mit Verschlechterung n/N (%)			
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023					
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS; MID 9,4)	7/109 (6,4)	5/91 (5,5)	1,37 [0,45; 4,17] 0,5756	1,25 [0,38; 4,15]	0,010 [-0,069; 0,089]
Ergänzende Darstellung der Domänen zu PCS					
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF; MID 6)	27/117 (23,1)	20/96 (20,8)	1,14 [0,69; 1,91] 0,6065	1,16 [0,60; 2,22]	0,025 [-0,086; 0,136]
Körperliche Rollenfunktion (RP; MID 6)	19/117 (16,2)	26/96 (27,1)	0,59 [0,35; 1,00] 0,0516	0,52 [0,27; 1,01]	-0,116 [-0,228; -0,005]
Körperliche Schmerzen (BP; MID 6)	14/116 (12,1)	18/96 (18,8)	0,65 [0,34; 1,24] 0,1879	0,59 [0,28; 1,26]	-0,075 [-0,173; 0,023]
Allgemeiner Gesundheitszustand (GH; MID 7)	20/110 (18,2)	28/91 (30,8)	0,62 [0,38; 1,03] 0,0662	0,52 [0,27; 1,01]	-0,117 [-0,237; 0,003]
Mentaler Gesundheitszustand (MCS; MID 9,6)	8/109 (7,3)	22/91 (24,2)	0,30 [0,14; 0,65] 0,0019	0,24 [0,10; 0,59]	-0,166 [-0,264; -0,068]
Ergänzende Darstellung der Domänen zu MCS					
Psychisches Wohlbefinden (MH; MID 9)	11/116 (9,5)	16/96 (16,7)	0,57 [0,28; 1,16] 0,1189	0,53 [0,23; 1,19]	-0,071 [-0,162; 0,021]
Emotionale Rollenfunktion (RE; MID 6)	22/117 (18,8)	38/96 (39,6)	0,46 [0,29; 0,72] 0,0006	0,34 [0,18; 0,63]	-0,209 [-0,328; -0,089]
Vitalität (VT; MID 7)	17/116 (14,7)	25/96 (26,0)	0,58 [0,33; 1,01] 0,0539	0,50 [0,25; 1,00]	-0,119 [-0,227; -0,012]

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

Studie – Cut-off	Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie		
			RR ^a [95 %-KI] ^b p-Wert	OR [95 %-KI]	aRR [95 %-KI]
Endpunkt/Skala	Patienten mit Verschlechterung n/N (%)	Patienten mit Verschlechterung n/N (%)			
Soziale Funktionsfähigkeit (SF; MID 6)	15/117 (12,8)	22/96 (22,9)	0,55 [0,30; 1,00] 0,0494	0,49 [0,24; 1,01]	-0,100 [-0,204; 0,004]
a: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB [≥ 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)					
b: Wald-Test					

Die Ergebnisse für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert anhand des SF-36v2 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des körperlichen Gesundheitszustands (PCS) auf (RR [95 %-KI]: 1,37 [0,45; 4,17] $p = 0,5756$).

Beim Vergleich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des mentalen Gesundheitszustands zu Woche 12 zeigt sich unter Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie bei signifikant weniger Patienten (dreimal weniger) eine Verschlechterung (RR [95 %-KI]: 0,30 [0,14; 0,65] $p = 0,0019$). Dies zeigt sich auch in den ergänzend dargestellten Subskalen „Emotionale Rollenfunktion“ (RR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,72] $p = 0,0006$) und „soziale Funktionsfähigkeit“ (RR [95 %-KI]: 0,55 [0,30; 0,998] $p = 0,0494$).

Die Sensitivitätsanalysen der Summenscores PCS und MCS mittels einer MID von 10 Punkten bestätigen die Ergebnisse (siehe separater Anhang 4-G).

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Aus Gründen der Transparenz sind zusätzlich die Mittelwertsverläufe für beide Studienarme über den gesamten Beobachtungszeitraum im separaten Anhang 4-G dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PCS und MCS) unter Alectinib über den gesamten Beobachtungszeitraum trotz der längeren Behandlungsdauer von 24 Monaten erhalten bleibt bzw. sich geringfügig verbessert. Für den MCS kann bereits innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Therapie ein Anstieg der Lebensqualität festgestellt werden. Hingegen kommt es im Kontrollarm während der 12-wöchigen Behandlungsdauer zu einem deutlichen Abfall der Lebensqualität, insbesondere des mentalen Gesundheitszustands. Erst nach Beendigung der Chemotherapie erreichen die Patienten des Kontrollarms im weiteren Verlauf der Beobachtung wieder eine Verbesserung der Lebensqualität.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der Verträglichkeitsendpunkte

Studie	Operationalisierung
ALINA	<p>Instrumente und klinische Relevanz</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) dokumentiert. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der Prüfarzte wurden gemäß MedDRA, Version 26.0 kodiert. Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0).</p> <p>In die Time-to-Event-Analyse floss das erste UE zu dem aktuell betrachteten Schweregrad ein. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden, nicht als UE erfasst werden.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z. B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit (jeglichem) UE</u> • <u>Patienten mit UE \geq Grad 3</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit UE Grad 3 ○ Patienten mit UE Grad 4 ○ Patienten mit UE Grad 5 • <u>Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)</u> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Eine ausschließlich aufgrund eines Fortschreitens der Grunderkrankung oder einer gemäß Protokoll geplanten Hospitalisierung sollte nicht als SUE berichtet werden. Ebenso sollten Todesfälle, die durch Prüfarzte als ausschließlich mit der Progression der Erkrankung in Verbindung stehend beurteilt wurden, nicht als SUE gemeldet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit Therapieabbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</u> <p>Mit dem Endpunkt wurden alle Therapieabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde. Im Kontrollarm wurde es als Therapieabbruch gewertet, sobald ein Wirkstoff der platinbasierten Kombinationstherapie abgebrochen wurde.</p> <p>Ergänzende Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Spezifische Verträglichkeit: Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest)</u>

Studie	Operationalisierung
	<p>AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation sowie auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten (60). UE aus der Datenbank wurden durch SMQ, Sponsor-definierte AEGT sowie HLGt den einzelnen AESI zugeordnet. Eine Übersicht des medizinischen Konzepts inklusive der definierten SMQ, HLGt und AEGT für Alectinib ist im separaten Anhang 4-G dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich in separatem Anhang 4-G.</u> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig zu jedem Zyklus im eCRF erfasst. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE durch eine im Protokoll angegebene Intervention gemeldet. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die bis einschließlich 28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder 28 Tage nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus (7 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus) auftraten.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie die Prüffärzte als stabil bewerteten, die Patienten nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder das Einverständnis zurückriefen, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved: behoben) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae). Die Rückbildung wird im separaten Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Zensierung</p> <p>Patienten ohne ein jeweiliges UE wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, falls diese dann noch am Leben waren, oder zum letzten vor der Analyse bekannten Zeitpunkt, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, falls deren Überlebensstatus aufgrund von Lost-to-Follow-up nicht bekannt war, zum Datum des Widerrufs der Einverständniserklärung bzw. zum Zeitpunkt des Todes, zum Datum des Studienabschlusses oder zum Zeitpunkt der letzten Behandlung mit der Studienmedikation + 28 Tage. In den Analysen zu SUE wurden Patienten, bei denen SUE 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, nicht zensiert, sondern als Ereignis erfasst.</p> <p>Analyse</p> <p>Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte beruhen auf der SAF-Population. Diese besteht aus allen randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Auf Grund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen wurden die Verträglichkeitsparameter durch Time-to-Event-Analysen (Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum erstmaligen Auftreten eines UE) mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts von Alectinib gegenüber der Chemotherapie wurden jeweils die HR und das zugehörige 95 %-KI berechnet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests ermittelt.</p> <p>Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht.</p> <p>Für die Datenauswertung wurde der Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 berücksichtigt.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeitsendpunkte in RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patienten, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil des Interventionsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (85). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 26.0 kodiert (58). Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der SAF-Population ein. Die SAF-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen wurden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten, wurden dem Alectinib-Arm zugeordnet, (auch wenn dies fälschlicherweise geschah). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft

4.3.1.3.1.4.1 Generelle Verträglichkeit

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population

Studie – Cut-off		Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023						
SAF	Patienten mit UE	128	126 (98,4)	120	112 (93,3)	0,86 [0,65; 1,14]; 0,2912
	Patienten mit UE ≥ Grad 3	128	38 (29,7)	120	37 (30,8)	0,50 [0,29; 0,85]; 0,0088
	<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	128	37 (28,9)	120	35 (29,2)	0,50 [0,29; 0,86]; 0,0115
	<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	128	4 (3,1)	120	5 (4,2)	0,19 [0,02; 1,60]; 0,0857
	<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	128	0 (0)	120	0 (0)	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.
	Patienten mit SUE	128	17 (13,3)	120	10 (8,3)	0,32 [0,10; 1,04]; 0,0477
	Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	128	7 (5,5)	120	15 (12,5)	0,24 [0,08; 0,71]; 0,0053
a: Unstratifizierte Analyse						
b: Log-Rank-Test						
n.b.: nicht berechenbar						

Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)

In der Studie ALINA zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE jeglichen Grades kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,65; 1,14]; p = 0,2912). UE jeglichen Grades traten bei 126 Patienten im Alectinib-Arm (98,4 %) und 112 Patienten im Kontrollarm (93,3 %) auf.

Die am häufigsten berichtete SOC im Alectinib-Arm war „Untersuchungen“ (97 Patienten [75,8 %] unter Alectinib vs. 45 Patienten [37,5 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: 2,66 [1,83; 3,85]; p < 0,0001), während die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Kontrollarm

am häufigsten berichtet wurde (87 Patienten [68,0 %] im Alectinib-Arm vs. 95 Patienten [79,2 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,58]; $p < 0,0001$).

Die Mehrheit der aufgetretenen UE war von Grad 1 und 2 und bildete sich in beiden Behandlungsarmen größtenteils zurück (Alectinib-Arm: 79,6 % vs. Kontrollarm: 93,9 %).

Patienten mit UE \geq Grad 3

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE (NCI CTCAE-Grad 3–5) zeigte sich ein klinisch hoch relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,29; 0,85]; $p = 0,0088$).

Insbesondere UE Grad 3 traten unter Alectinib signifikant später auf als unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,29; 0,86]; $p = 0,0115$).

Auf SOC-Ebene betrachtet, zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten des Alectinib-Arms hinsichtlich der SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; n.b.]; $p = 0,0005$) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 %-KI]: 0,10 [0,01; 1,05]; $p = 0,0289$).

UE Grad 3 waren bei 89,1 % der Patienten im Alectinib-Arm und bei 96,7 % der Patienten im Kontrollarm reversibel.

Bei den UE Grad 4 war die Zeit bis zum Auftreten eines UE nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,02; 1,60]; $p = 0,0857$). Im Alectinib-Arm erlitten 4 Patienten (3,1 %) und im Kontrollarm 5 Patienten (4,2 %) ein UE des Grades 4.

Es zeigte sich keine klinisch relevante Häufung von UE Grad 4 auf SOC- oder PT-Ebene. Innerhalb der gleichen SOC wurde kein PT bei mehr als 3 Patienten berichtet.

Dabei waren 75,0 % der UE Grad 4 im Alectinib-Arm und 100 % der UE Grad 4 im Kontrollarm reversibel.

Patienten mit UE Grad 5

Es führte weder im Alectinib-Arm noch im Kontrollarm ein unerwünschtes Ereignis zum Tod.

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE zeigte sich ein bedeutsamer Vorteil zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,10; 1,04]; $p = 0,0477$). Das Risiko des Auftretens von SUE wurde unter Alectinib um 68 % reduziert.

Im Alectinib-Arm wurde die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ am häufigsten berichtet (11 Patienten [8,6 %] unter Alectinib vs. 2 Patienten [1,7 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: 0,67 [0,09; 5,15]; $p = 0,6967$). Die am häufigsten berichtete SOC im

Kontrollarm war „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (2 Patienten [1,6 %] im Alectinib-Arm vs. 4 Patienten [3,3 %] im Kontrollarm; HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; n.b.]; $p = 0,0376$).

Die SUE waren sowohl im Alectinib-Arm (95,0 %), als auch im Kontrollarm (93,8 %) fast vollständig reversibel.

Patienten mit Therapieabbruch der Studienmedikation aufgrund UE

Hinsichtlich der Zeit bis zum Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Alectinib-Arms gegenüber dem Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,08; 0,71]; $p = 0,0053$). Unter Alectinib brachen 5,5 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund eines UE ab, unter platinbasierter Chemotherapie 12,5 % der Patienten.

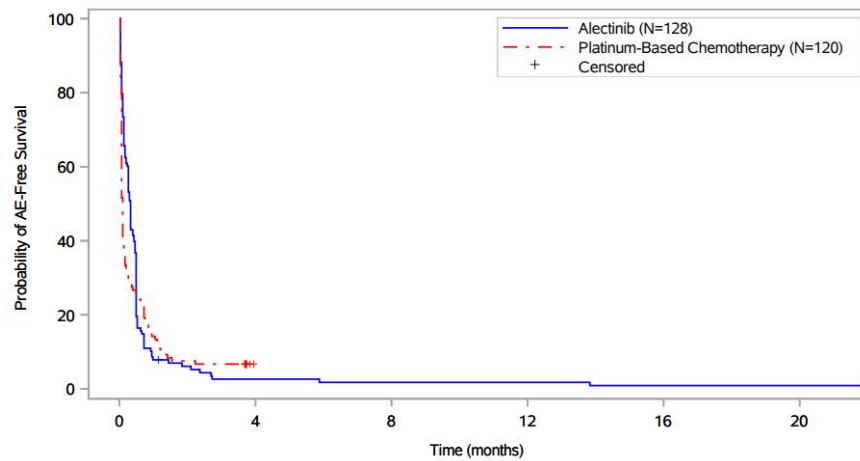
Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch unter Alectinib betrafen die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (3 Patienten [2,3 %], bei diesen Patienten wurde das PT „Pneumonitis“ berichtet) sowie die SOC „Untersuchungen“ (ebenfalls 3 Patienten [2,3 %]). Im Kontrollarm war die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der häufigste Grund für einen Therapieabbruch aufgrund von UE (5 Patienten [4,2 %], darunter 3 Patienten [2,5 %] mit dem PT „Asthenie“). Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich im separaten Anhang 4-G.

Zusammenfassende Beurteilung der generellen Verträglichkeit

In dem zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie. Die Behandlung erfolgt in kurativer Absicht, das heißt mit dem Ziel die Patienten dauerhaft von ihrer Lungenkrebserkrankung zu heilen. Unter Berücksichtigung der längeren Therapiedauer unter Alectinib (24 Monate vs. 12 Wochen) zeigt sich ein deutlich besseres Verträglichkeitsprofil unter Alectinib.

Die Gabe von Alectinib führte zu einem signifikanten und klinisch relevanten Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten von $UE \geq$ Grad 3, SUE und Therapieabbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE zugunsten des Alectinib-Arms. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich UE Grad 4. Bis zum Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023 traten in keinem der beiden Arme UE Grad 5 auf. Bei den schweren UE (\geq Grad 3) zeigten sich bei den Systemorganklassen (SOC, System Organ Class) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie auf SUE Ebene bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ signifikante Unterschiede zugunsten des Alectinib-Arms. Zudem war die überwiegende Mehrheit der UE und SUE in beiden Armen reversibel. Therapieabbrüche der Studienmedikation aufgrund von UE waren im Alectinib-Arm seltener als im Kontrollarm, obwohl die Behandlung erheblich länger dauerte.

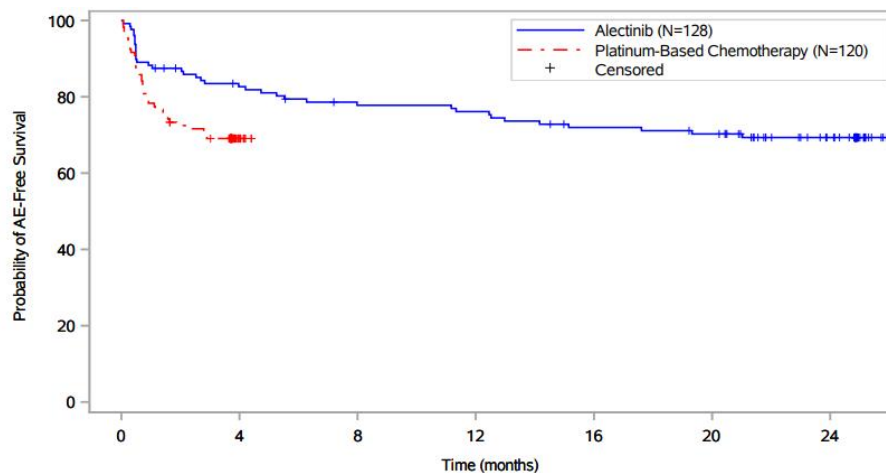
Die folgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Plots zur generellen Verträglichkeit.



Patients at risk							
Alectinib	128	3	2	2	1	1	
Platinum-Based Chemotherapy	120	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored							
Alectinib	0	1	1	1	1	1	
Platinum-Based Chemotherapy	0	NE	NE	NE	NE	NE	

Clinical cut-off: 26JUN2023
 Program: ..al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336\data_analysis/ACE_Base/prod/program/q_km.sas
 Output: ..BO40336\data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/q_km_TTAE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 13:15

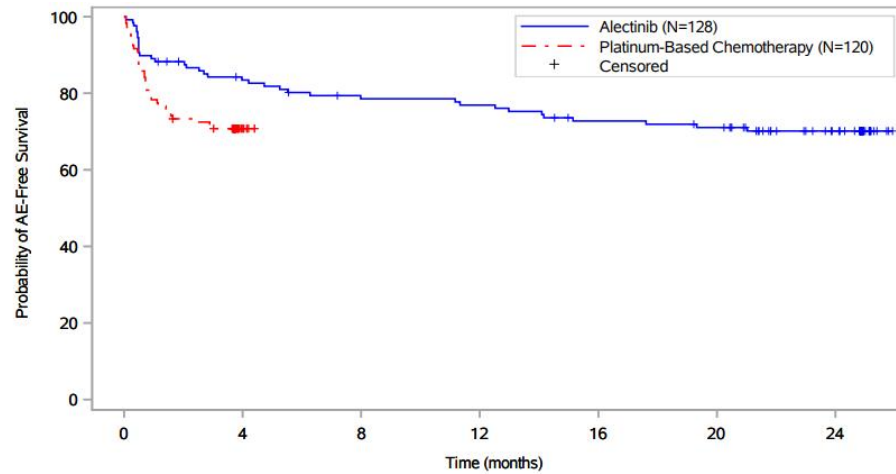
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk							
Alectinib	128	102	94	92	85	82	61
Platinum-Based Chemotherapy	120	9	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib	0	4	6	6	8	9	29
Platinum-Based Chemotherapy	0	74	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 26JUN2023
 Program: ..al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336\data_analysis/ACE_Base/prod/program/q_km.sas
 Output: ..336\data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/q_km_TTGR35AE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 13:21

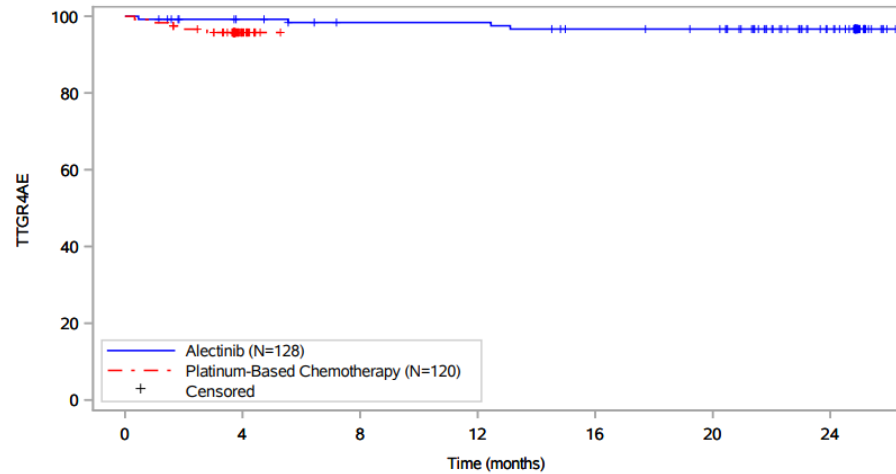
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE ≥ Grad 3 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk								
Alectinib	128	103	95	93	86	83	62	
Platinum-Based Chemotherapy	120	9	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	4	6	6	8	9	29	
Platinum-Based Chemotherapy	0	76	NE	NE	NE	NE	NE	

Clinical cut-off: 26.JUN2023
 Program: ...al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/ACE_Base/prod/program/g_km.sas
 Output: ...0336/data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/g_km_TTGR3AE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26.JAN2024 13:16

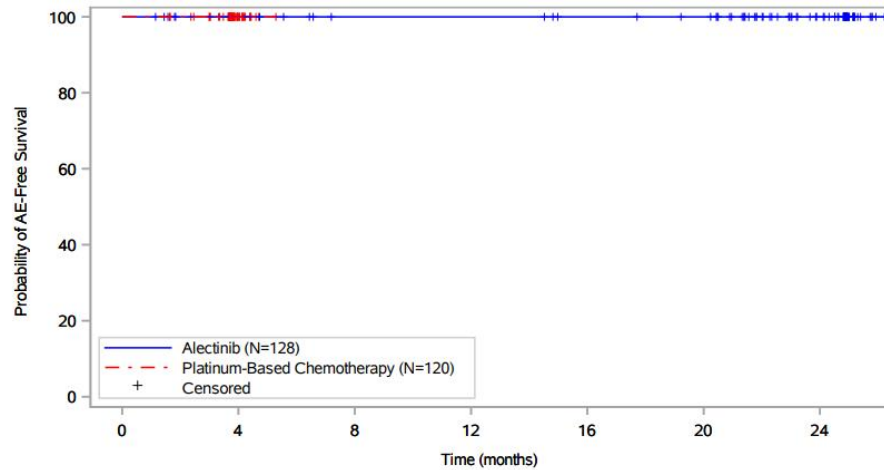
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 3 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk								
Alectinib	128	120	115	115	110	108	80	
Platinum-Based Chemotherapy	120	18	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	7	11	11	14	16	44	
Platinum-Based Chemotherapy	0	97	NE	NE	NE	NE	NE	

Program: ...al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/ACE_Base/prod/program/g_km.sas
 Output: ...0336/data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/g_km_TTGR4AE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26.JAN2024 13:18

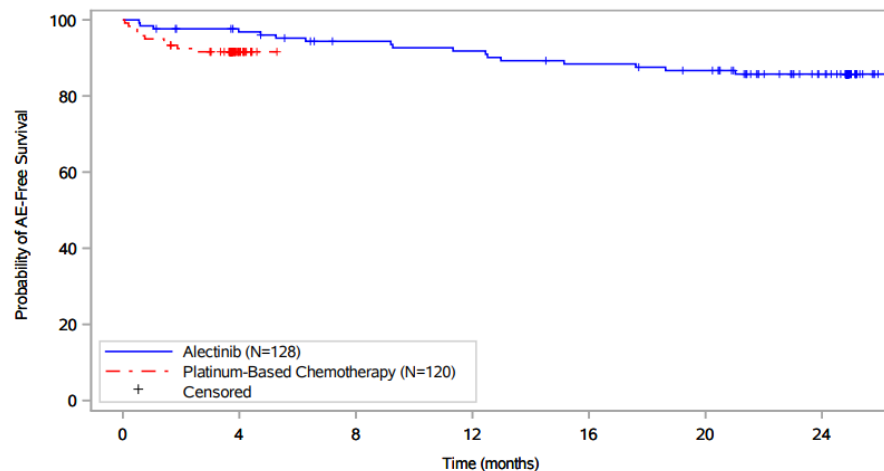
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 4 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk								
Alectinib	128	121	116	116	113	111	83	
Platinum-Based Chemotherapy	120	19	NE	NE	NE	NE	NE	
Patients censored								
Alectinib	0	7	12	12	15	17	45	
Platinum-Based Chemotherapy	0	101	NE	NE	NE	NE	NE	

Program: ...al_studies/ROS424802/CDT30127/BO40336\data_analysis/ACE_Base/prod/program/q_km.sas
 Output: ...0336\data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/q_km_TTGR5AE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 13:19

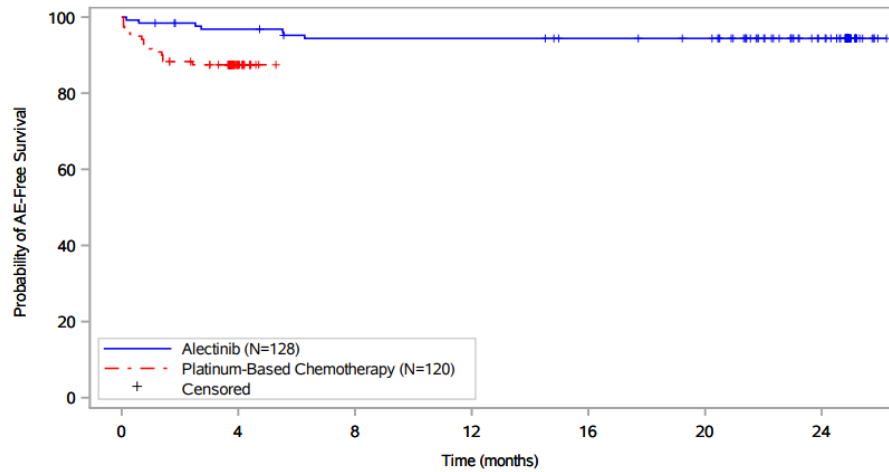
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit UE Grad 5 aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk							
Alectinib	128	119	111	108	103	99	74
Platinum-Based Chemotherapy	120	17	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib	0	5	10	10	11	13	37
Platinum-Based Chemotherapy	0	93	NE	NE	NE	NE	NE

Program: ...al_studies/ROS424802/CDT30127/BO40336\data_analysis/ACE_Base/prod/program/q_km.sas
 Output: ...040336\data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/q_km_TTSAE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 13:22

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit SUE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023



Patients at risk	0	4	8	12	16	20	24
Alectinib	128	121	116	116	113	111	83
Platinum-Based Chemotherapy	120	17	NE	NE	NE	NE	NE
Patients censored							
Alectinib	0	3	5	5	8	10	38
Platinum-Based Chemotherapy	0	88	NE	NE	NE	NE	NE

Clinical cut-off: 26JUN2023
 Program: ..al_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/ACE_Base/prod/program/q_km.sas
 Output: ..40336/data_analysis/ACE_INTERIM_2023/prod/output/q_km_TTWDAE_SE_26JUN2023_40336.pdf
 26JAN2024 13:27

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

4.3.1.3.1.4.2 Spezifische Verträglichkeit

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Patienten mit AESI aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population

Studie – Cut-off		Alectinib		Platinbasierte Chemotherapie		Behandlungseffekt Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie
Pop	Endpunkt/Skala	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023						
SAF	Abnormale Nierenfunktion	128	27 (21,1)	120	17 (14,2)	1,02 [0,53; 1,96]; 0,9449
	Bradykardie	128	15 (11,7)	120	0 (0)	n.b. [0,00; n.b.]; 0,0054
	Erkrankungen der Haut	128	50 (39,1)	120	22 (18,3)	1,40 [0,82; 2,41]; 0,2166
	Gastrointestinale Nebenwirkungen	128	87 (68,0)	120	95 (79,2)	0,42 [0,31; 0,58]; < 0,0001
	Geschmacksstörungen	128	17 (13,3)	120	4 (3,3)	3,76 [1,25; 11,32]; 0,0116
	Hämatologische Abweichungen	128	34 (26,6)	120	56 (46,7)	0,27 [0,16; 0,45]; < 0,0001
	Hepatozelluläre oder cholestatische UE oder abnormale Leberfunktionstests	128	78 (60,9)	120	16 (13,3)	4,95 [2,85; 8,60]; < 0,0001
	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	128	4 (3,1)	120	0 (0)	n.b. [0,00; n.b.]; 0,1712
	Muskuläre UE, Erhöhungen der CPK	128	92 (71,9)	120	12 (10,0)	11,10 [6,00; 20,50]; < 0,0001
	Ödeme	128	20 (15,6)	120	2 (1,7)	6,78 [1,54; 29,85]; 0,0034
	Sehstörungen	128	12 (9,4)	120	3 (2,5)	1,32 [0,30; 5,76]; 0,7130
a: Unstratifizierte Analyse b: Log-Rank-Test n.b.: nicht berechenbar						

AESI wurden im Studienprotokoll basierend auf dem Wirkmechanismus der Studienmedikation auf Basis nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen definiert. Eine präzise Definition der AESI gewährleistet deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmens. Eine umfassende und aktuelle Beschreibung der AESI für Alectinib ist im Risk Management Plan (RMP) zu finden.

Das Konzept der AESI trägt dazu bei, das Sicherheitsprofil einer Wirkstoffklasse oder eines Moleküls umfassend zu definieren und zu überwachen. Aus diesem Grund werden AESI, neben der gesamthaften Betrachtung aller aufgetretenen UE im Abschnitt „generelle Verträglichkeit“, im Folgenden isoliert betrachtet und analysiert. Da AESI UE darstellen, die dementsprechend spezifisch für Alectinib definiert wurden, ist ein vermehrtes Auftreten im Vergleich zur Chemotherapie zu erwarten und stimmt mit dem für die Substanz bereits bekannten Sicherheitsprofil überein.

Die im Verlauf der Studie aufgetretenen AESI waren größtenteils von Grad 1 und 2. Im Alectinib-Arm bildeten sich 84,6 % der AESI zurück, während der Wert im Kontrollarm bei 95,3 % lag.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten der entsprechenden Ereignisse zeigte sich für die AESI „Gastrointestinale Nebenwirkungen“ (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,31; 0,58]; $p < 0,0001$) und „Hämatologische Abweichungen“ (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,16; 0,45]; $p < 0,0001$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Alectinib. Im Kontrollarm wurden für das AESI „Hämatologische Abweichungen“ 5 Ereignisse als Grad 4 dokumentiert, im Alectinib-Arm trat kein UE Grad 4 auf.

Für die AESI „Muskuläre UE, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase (CPK, Creatine Phosphokinase)“ (HR [95 %-KI]: 11,10 [6,00; 20,50]; $p < 0,0001$) und „Hepatozelluläre oder cholestatische UE oder abnormale Leberfunktionsstest“ (HR [95 %-KI]: 4,95 [2,85; 8,60]; $p < 0,0001$) zeigte sich ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms. Da es sich hierbei um Ereignisse handelt, die abweichende Laborwerte einschließen, die von Patienten nicht zwangsläufig wahrgenommen werden, sondern im Rahmen der Studie regelmäßig erfasst wurden, sollte man die klinische Relevanz dieser vermehrt aufgetretenen UE differenziert betrachten.

Darüber hinaus zeigten sich für die AESI „Geschmacksstörungen“ (HR [95 %-KI]: 3,76 [1,25; 11,32]; $p = 0,0116$), „Ödeme“ (HR [95 %-KI]: 6,78 [1,54; 29,85]; $p = 0,0034$) und „Bradykardie“ (HR [95 %-KI]: n.b. [0,00; n.b.]; $p = 0,0054$) ein Vorteil zugunsten des Kontrollarms. Diese Ereignisse waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat. Die Häufigkeit, mit der diese AESIs aufgetreten sind, entspricht den Häufigkeitsangaben in der Fachinformation.

Zusammenfassende Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit

Die in dieser Studie aufgetretenen AESI waren größtenteils von milder oder moderater Ausprägung und entsprachen den bekannten wirkstoffspezifischen Risiken von Alectinib. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation. Zudem waren sie mehrheitlich reversibel.

Gesamteinordnung des Verträglichkeitsprofils

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und sind durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut bekannt. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapiebegrenzenden Sicherheitssignale beobachtet.

Die Verträglichkeit von Alectinib ist unter Berücksichtigung der längeren Therapiedauer deutlich besser als im Kontrollarm. In den klinisch relevanten Gesamtkategorien der Verträglichkeit zeigen sich durchgängig Vorteile von Alectinib, sodass hier eine bessere Wirksamkeit nicht gegen eine schlechtere Verträglichkeit saldiert werden muss, was in anderen onkologischen Therapiesituationen gelegentlich zu beobachten ist. Punktuelle Nachteile in den AESI finden sich bei bekannten und in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen von Alectinib. Diese sind erwartbar, leicht zu kontrollieren und sollten zusätzlich in Relation zur kurativen Zielsetzung des Anwendungsgebietes gesehen werden. Insgesamt überwiegen die Vorteile der adjuvanten Therapie mit Alectinib die erwartbaren, bekannten und überwiegend reversiblen unerwünschten Ereignisse bei Weitem.

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

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Wirksamkeit	PRO	Verträglichkeit
Alter	√	√	√
Geschlecht	√	√	√
Geografische Region	√	√	√
ECOG PS zu Studienbeginn	√	√	√
Krankheitsstadium per eCRF	√	√	-
Ethnizität per eCRF	√	√	-
Raucherstatus	√	√	-

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die Patienten der ITT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte, der PRO-Population für die patientenberichteten Endpunkte und der SAF-Population für die Verträglichkeitsendpunkte.

Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

- a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-38 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar.

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

Tabelle 4-38: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau

	Anzahl durchgeführter Tests				Anzahl Interaktionen				Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$	Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen **
	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)	Wirksamkeit (W)	Verträglichkeit (V)	PRO	Gesamtanzahl (W+V+PRO)		
Alter	1	4	0	5	0	1	0	1	0,3	ja
Geschlecht	1	4	1	6	0	0	0	2	0,3	nein
Geografische Region	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
ECOG PS zu Studienbeginn	2	4	1	7	0	0	0	0	0,4	nein
Ethnizität per eCRF	2	0	1	3	0	0	0	0	0,2	nein
Krankheitsstadium per eCRF	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0	nein
Raucherstatus	1	0	1	2	0	0	0	0	0,1	nein

* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkten (relevante Beobachtungszeitpunkt "Woche 12" berücksichtigt).
 ** Subgruppen, deren tatsächliche Anzahl an signifikanten Interaktionen kleiner, gleich oder nur minimal größer ist, als die rein zufällig erwartete Anzahl solcher signifikanten Interaktionen, wurden nicht als Effektmodifikatoren betrachtet, sondern als Zufallsbefund.

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden die Subgruppe „Alter“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

Für diese identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-39: Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

	Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten			
Subgruppe	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Alter	-	-	-	Therapieabbruch aufgrund UE

Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen zeigt sich für die Subgruppe „Alter“ ein methodisch getriebenes Signal für eine mögliche Effektmodifikation. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Studienpopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Studienpopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert werden.

Für die Subgruppe "Alter" ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE.

Für Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE zeigte sich bei der Subgruppe Alter bei Patienten < 65 Jahren ein signifikanter Effekt zugunsten von Alectinib (HR [95 %-KI]: 0,00 [0,00; n. b.]; p = 0,0005). Bei der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahren zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit

In allen untersuchten Tests auf Heterogenität gab es keine Fälle mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppen, die in unterschiedliche Richtung zeigen, siehe Tabelle 4-42). Es zeigten sich für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität keine Hinweise auf eine Interaktion. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede

einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-40: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie – Cut-off	p-Wert aus Interaktionstest ^a						
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECCOG-PS zu Studienbeginn	Ethnizität per eCRF	Krankheitsstadium per eCRF	Raucherstatus
Endpunkt/ Skala							
ALINA - Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023							
Mortalität							
OS	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Morbidität							
DFS	0,7858	0,8225	n.i.	0,4413	0,1776	n.i.	0,5978
EQ-5D VAS	n.i.	n.i.	n.i.	0,2348	0,6921	n.i.	n.i.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2							
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS; MID 9,4)	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Mentaler Gesundheitszustand (MCS; MID 9,6)	n.i.	0,7460	n.i.	0,5032	0,8582	n.i.	0,1894
a: Likelihood-Ratio-Test							
n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.							

Tabelle 4-41: Übersicht der Interaktionstests der generellen Verträglichkeitsendpunkte aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel, SAF-Population

Studie – Cut-off		p-Wert aus Interaktionstest ^a			
		Alter	Geschlecht	Geografische Region	ECOG PS zu Studienbeginn
Endpunkt/Skala					
ALINA –Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023					
Verträglichkeit					
Patienten mit UE		0,5796	0,9260	n.i.	0,5453
Patienten mit UE ≥ Grad 3		0,7185	0,2053	n.i.	0,6485
Patienten mit UE Grad 3		0,4172	0,2384	n.i.	0,7392
Patienten mit UE Grad 4		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit UE Grad 5		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
Patienten mit SUE		n.i.	0,7520	n.i.	0,5621
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE		0,0278	n.i.	n.i.	n.i.
a: Likelihood-Ratio-Test					
n.i.: nicht interpretierbar aufgrund (i) in einer Subgruppenkategorie wurden insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet und/oder in den Responder-Analysen wurden weniger als 10 Ereignisse beobachtet, (ii) Interaktionstest war nicht ermittelbar oder (iii) Effektschätzer und das zugehörige KI waren nicht ermittelbar.					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für die Subgruppe „Alter“ aus RCT ALINA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie – Cut-off		Alectinib	Platinbasierte Chemotherapie	Behandlungseffekt	
	Skala Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b	Inter- aktion p-Wert ^c
ALINA – Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023					
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE					
Alter					
	< 65	2/101 (2,0)	10/87 (11,5)	0,00 [0,00; n.b.]; 0,0005	0,0278
	≥ 65	5/27 (18,5)	5/33 (15,2)	0,95 [0,26; 3,55]; 0,9421	
a: Unstratifizierte Analyse					
b: Log-Rank-Test					
c: Likelihood-Ratio-Test					

Die detaillierten Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-G.

Da nur eine relevante Studie für den direkten Vergleich von Alectinib gegenüber platinbasierter Chemotherapie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-43: Listung der Quellen aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien und Untersuchungen

Studie	Datenquellen
ALINA	Studienbericht (10)
	Studienregistereinträge (77–80); aus CENTRAL (72–75).
	Studienpublikation (76)

Studienbericht:

- 1) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR Clinical Report: Study BO40336 (ALINA) - A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Report No. 1118922. November 2023

Registereinträge:

- 2) Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03456076. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 03.04.2024. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456076> [aufgerufen am: 06.05.2024].
- 3) Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT03456076. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB (Tumors Equal to or Larger Than 4cm) to Stage IIIA Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 15.04.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456076> [aufgerufen am: 06.05.2024].
- 4) CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. ICTRP: JPRN-jRCT2080224014. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ALECTINIB VERSUS ADJUVANT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB (TUMORS \geq 4 CM) TO STAGE IIIA ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: Stand: 17.10.2023. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224014> [aufgerufen am: 06.05.2024].

- 5) F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2017-004331-37. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ALECTINIB VERSUS ADJUVANT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB (TUMORS \geq 4 CM) TO STAGE IIIA ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004331-37/DE> [aufgerufen am: 06.05.2024].
- 6) CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: JapicCTI-184073. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01906483/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].
- 7) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2017-004331-37-DE. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB (tumors =4 cm) to Stage IIIA Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01907163/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].
- 8) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: LBCTR2020104622. ALINA.: Stand: 31.03.2021. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02238108/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].
- 9) Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT03456076. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 31.03.2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01483724/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].

Studienpublikation:

- 10) Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 390(14):1265–76, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie ALINA der Evidenzstufe Ib (11). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie ALINA um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, klinische Studie handelt (siehe Anhang 4-F). Dementsprechend kann von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden. Die Studie ALINA wurde im offenen Design durchgeführt. Neben dem primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben stehen weitere patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben, der subjektive Gesundheitszustand, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2 und die Verträglichkeit zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Alectinib gegenüber der ZVT.

Insgesamt erlaubt die Studie ALINA einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Alectinib und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis **ein Hinweis für einen Zusatznutzen** von Alectinib ableiten.

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.

Das NSCLC ist eine aggressive Tumorerkrankung und zählt zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen weltweit. Die Therapieplanung in den frühen Stadien erfolgt in der Regel durch ein multidisziplinäres Tumorboard, um unter Berücksichtigung der Tumorausbreitung, Operabilität und der klinischen Merkmale der Patienten eine individuell optimierte Therapie zu finden. Es besteht, vor allem bei erfolgreicher vollständiger Tumorresektion, ein kurativer Therapieanspruch (2).

Um diesen Anspruch einzulösen, stand über etwa 20 Jahre ausschließlich die cisplatinbasierte adjuvante Kombinationschemotherapie zur Verfügung; durch diesen Therapieansatz konnten DFS und OS signifikant, aber im Ausmaß eher moderat erhöht werden. Auch nach adjuvanter Chemotherapie erleidet den Ergebnissen einer großen Meta-Analyse zufolge knapp die Hälfte der Patienten innerhalb von 3 Jahren ein Rezidiv (86, 87). Durch das Auftreten eines Rezidivs geht in der Regel das kurative Therapieziel verloren, und die Überlebensprognose verschlechtert sich deutlich. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen – besonders solchen im ZNS – ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch durch den kurativen Therapieansatz endgültig gescheitert ist. Die Vermeidung von Rezidiven und die Verlängerung der Überlebenszeit sind damit erklärte Therapieziele der adjuvanten systemischen Therapie.

Für einige Patientengruppen stehen inzwischen Therapieoptionen zur Verfügung, die gegenüber der platinbasierten Chemotherapie deutliche und klinisch relevante Verbesserungen im DFS und OS zeigen. So empfehlen die aktuellen Leitlinien für Patienten ohne Treiberalterationen, aber mit einer Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 50\%$ die adjuvante Behandlung mit Atezolizumab sowie für Patienten mit Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation die adjuvante Verabreichung von Osimertinib (2).

Bis zur Zulassung von Alectinib waren in der Adjuvanz keine Therapien explizit für Patienten mit ALK-positivem NSCLC verfügbar, ihnen standen somit nur unspezifische Behandlungsoptionen sowie die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung. Es bestand somit ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksameren und verträglicheren sowie insbesondere spezifisch für diese Treiberalteration zugelassenen Therapieoptionen. In der Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC hat sich Alectinib seit 2017 schnell als

Therapiestandard in der Erstlinie sowie nach Crizotinib-Vorbehandlung etabliert. Ein besonderer Vorteil von Alectinib gegenüber anderen ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) ist seine hohe ZNS-Gängigkeit. Alectinib findet sich im ZNS in gleicher Konzentration wie im restlichen Organismus und ist zudem kein Substrat der aktiven Efflux-Transportproteine, sodass im ZNS eine hohe Wirkstoffkonzentration aufrechterhalten wird.

Mit Alectinib steht Patienten mit einem vollständig resezierten ALK-positiven NSCLC nun erstmals eine zielgerichtete, spezifisch auf die Treiberalteration zugeschnittene adjuvante Therapie zur Verfügung, die das Rezidivrisiko bei sehr guter Verträglichkeit unter Erhalt der Lebensqualität um drei Viertel reduziert. Die Bewertung des Zusatznutzens dieser neuen Therapieoption für die adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion von erwachsenen Patienten mit vollständig reseziertem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv basiert für alle patientenrelevanten Endpunkte auf der randomisierten kontrollierten multizentrischen internationalen offenen Phase-III-Zulassungsstudie ALINA. In dieser wurde die Monotherapie mit Alectinib mit dem bisherigen Therapiestandard im Anwendungsgebiet, der platinbasierten Kombinationschemotherapie, verglichen. Grundlage ist der konfirmatorische Analysezeitpunkt vom 26. Juni 2023 (Zulassungsdatenschnitt). Im vorliegenden Anwendungsgebiet, für das die aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie empfehlen (siehe Abschnitt 3.2.1 in Modul 3A), wurden darüber hinaus keine weiteren Studien identifiziert (2–5).

Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund der hinreichend großen Vergleichbarkeit zwischen der Studienpopulation der RCT ALINA und dem Patientenkollektiv in Deutschland sowie den zur Auswahl stehenden Therapieregimen im Kontrollarm der Studie, die dem bisherigen Behandlungsstandard für Patienten in Deutschland entsprechen, ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (2). Die platinbasierte Kombinationschemotherapie stellt die Standardbehandlung für dieses Patientenkollektiv dar. In Kombination mit Vinorelbin liegt die meiste Evidenz vor, es hat sich allerdings gezeigt, dass die Kombination mit Pemetrexed für das nicht-plattenepitheliale NSCLC vertäglicher ist bei gleicher Wirksamkeit (88). Darüber hinaus wird in der S3 Leitlinie der AWMF die höchste intrinsische Effektivität bei ALK-positiven Tumoren Pemetrexed zugeschrieben (2). Die Präferenz für diese Kombination bei Vorliegen eines ALK-positiven NSCLC im Behandlungsalltag spiegelt sich im hohen Anteil an Patienten des Kontrollarms der Studie ALINA, die eine Kombination aus Platin-Therapie mit Pemetrexed erhalten haben, wider.

Weiterhin erfüllt die vorliegende Studie in großen Teilen die Anforderungen aus der „CPMP Guidance Points to Consider“ (65), um die hinreichende Ergebnissicherheit einer pivotalen Studie in einer Indikation, in der bereits wirksame Basistherapien vorhanden sind, zu erreichen. Die Ergebnissicherheit der Studie ALINA ist damit mindestens hinreichend für die Kategorie **„Hinweis“**.

In der folgenden Tabelle 4-55 werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

sowie Verträglichkeit zusammengefasst und Aussagesicherheit sowie Ausmaß des Zusatznutzens von Alectinib im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie auf Basis der Ergebnisse der Studie ALINA dargestellt.

Tabelle 4-55: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus RCT ALINA
(Zulassungsdatenschnitt vom 26.06.2023) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Morbidität				
DFS*	15/130 (11,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	50/127 (39,4) Median in Monaten [95 %-KI]: 41,3 [28,5; n.e.]	HR ^a : 0,24 [0,13; 0,43] p^b < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Das Risiko ein DFS-Ereignis zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Kontrollarm klinisch hoch relevant und statistisch signifikant um 76 % gesenkt.				
<u>Ergänzende Analysen zum DFS</u>				
DFS-Rate*	15/130 (11,5)	50/127 (39,4)	RR ^c : 0,29 [0,17; 0,49] p^d < 0,0001	
Art der Rezidive				
<i>Lokales Rezidiv</i>	8/130 (6,2)	20/127 (15,7)	-	
<i>Regionales Rezidiv</i>	5/130 (3,8)	12/127 (9,4)	-	
<i>Fernrezidiv</i>	5/130 (3,8)	27/127 (21,3)	-	
<i>Neues primäres NSCLC</i>	1/130 (0,8)	0/127 (0,0)	-	
Die DFS-Rate (Rezidiv/neues primäres NSCLC sowie Tod ohne Rezidiv) ist durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie statistisch signifikant um 71 % reduziert. Fernrezidive traten mehr als fünf Mal häufiger im Kontrollarm als im Alectinib-Arm auf.				
ZNS-DFS*	5/130 (3,8) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	18/127 (14,2) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,22 [0,08; 0,58] p^b = 0,0009	
Durch die Therapie mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante und erhebliche Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos von 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden. ZNS-Rezidive traten im Kontrollarm fast viermal häufiger auf als im Alectinib-Arm.				
EQ-5D VAS**e (MID 15; Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)	16/119 (13,4)	12/96 (12,5)	RR ^c : 1,15 [0,58; 2,28] p^d = 0,6917	
Es lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zum subjektiven Gesundheitszustand zwischen den Studienarmen feststellen.				

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Mortalität				
OS*	2/130 (1,5) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	4/127 (3,1) Median in Monaten [95 %-KI]: n.e. [n.e.; n.e.]	HR ^a : 0,46 [0,08; 2,52] p ^b = 0,3603	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos durch eine Therapie mit Alectinib um 54 % im Vergleich zum Kontrollarm.				
Verträglichkeit***				
Allgemeine Verträglichkeit				Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit UE	126/128 (98,4)	112/120 (93,9)	HR ^f : 0,86 [0,65; 1,14] p ^b = 0,2912	
Patienten mit UE ≥ Grad 3	38/128 (29,7)	37/120 (30,8)	HR ^f : 0,50 [0,29; 0,85] p^b = 0,0088	
<i>Patienten mit UE Grad 3</i>	37/128 (28,9)	35/120 (29,2)	HR ^f : 0,50 [0,29; 0,86] p^b = 0,0115	
<i>Patienten mit UE Grad 4</i>	4/128 (3,1)	5/120 (4,2)	HR ^f : 0,19 [0,02; 1,60] p ^b = 0,0857	
<i>Patienten mit UE Grad 5</i>	0/128 (0,0)	0/120 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Patienten mit SUE	17/128 (13,3)	10/120 (8,3)	HR ^f : 0,32 [0,10; 1,04] p^b = 0,0477	
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	7/128 (5,5)	15/120 (12,5)	HR ^f : 0,24 [0,08; 0,71] p^b = 0,0053	
Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. Es wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet. Es traten keine UE Grad 5 in der Studie auf. Im Vergleich mit der platinbasierten Chemotherapie war das Verträglichkeitsprofil von Alectinib deutlich und signifikant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer bzw. schwerwiegender UE war halbiert, bzw. um 68 % reduziert.				
Spezifische Verträglichkeit				
Patienten mit AESI: Die in dieser Studie aufgetretenen AESI waren größtenteils von milder oder moderater Ausprägung und entsprachen den bekannten wirkstoffspezifischen Risiken von Alectinib. Sie entsprachen in ihrer Häufigkeit den Angaben in der Fachinformation. Zudem waren sie mehrheitlich reversibel.				

ALINA Dimension/ Endpunkt	Alectinib n/N (%)	Platinbasierte Chemotherapie n/N (%)	Alectinib vs. platinbasierte Chemotherapie Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß und Ergebnissicherheit des Zusatznutzens für Alectinib
Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Klinisch relevante Verschlechterung zu Woche 12)				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2^e</i>				Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mentaler Gesundheits- zustand (MCS; MID 9,6)	8/109 (7,3)	22/91 (24,2)	RR ^c : 0,30 [0,14; 0,65] p ^d = 0,0019	
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS; MID 9,4)	7/109 (6,4)	5/91 (5,5)	RR ^c : 1,37 [0,45; 4,17] p ^d = 0,5756	
Beim Vergleich des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des mentalen Gesundheitszustands zeigt sich im Alectinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm bei signifikant weniger Patienten (dreimal weniger) eine Verschlechterung (Risikoreduktion um 70 %). Die Ergebnisse hinsichtlich des körperlichen Gesundheitszustandes zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen des Studienarmen.				
Zusatznutzen insgesamt				Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>*ITT-Population</p> <p>**PRO-Population; Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen.</p> <p>***SAF-Population</p> <p>a: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>b: Log-Rank-Test</p> <p>c: Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Krankheitsstadium ((IB \geq 4 cm], II, IIIA); IxRS) und Ethnizität ((Asiatisch, Nicht-Asiatisch); IxRS)</p> <p>d: Wald-Test</p> <p>e: Responderanalyse: Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung</p> <p>f: Unstratifizierte Analyse</p>				

Aus den in Tabelle 4-55 dargestellten deutlichen Vorteilen ergibt sich der im Folgenden dargestellte klinisch relevante Zusatznutzen der Monotherapie mit Alectinib im Vergleich zu dem bisherigen Versorgungsstandard der platinbasierten Kombinationschemotherapie in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion erwachsener Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv.

Morbidität

Für die Studienpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zugunsten von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Im Kontrollarm bleiben die Patienten im Median mehr als 3 Jahre krankheitsfrei, im Prüfarm war der Median noch nicht erreicht. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde unter Alectinib signifikant um 76 % verringert. Besonders ausgeprägt war der Effekt von Alectinib auf das Auftreten von Fernrezidiven: Fernrezidive stellten im Kontrollarm die häufigste Art der Rezidive dar und traten hier mehr als fünfmal häufiger auf als im Alectinib-Arm. Für das Krankheitsfreie Überleben wurde eine frühe und nachhaltig zunehmend deutlichere Trennung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet. Das mittels BICR bewertete DFS als Sensitivitätsanalyse bestätigt den statistisch signifikanten und erheblichen Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten adjuvanten Chemotherapie.

Die weiteren, ergänzend dargestellten Analysen bestätigen ebenfalls diesen Vorteil von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie. Ein Rezidiv hat für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine besondere Relevanz: nach der vollständigen Resektion sind die Patienten zwar krankheitsfrei, aber sie müssen trotzdem das Auftreten von Rezidiven fürchten. Ein Rezidiv bedeutet für die Patienten nicht nur eine weitere Therapie, sondern auch eine deutliche Verschlechterung der Prognose und in den allermeisten Fällen durch den Übergang aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation den Verlust der Aussicht auf Heilung. Daher ist es besonders wichtig Rezidive, v.a. in Form von ZNS- oder anderen Fernmetastasen, bereits in den frühen Stadien zu vermeiden.

ZNS-Rezidive, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen, traten im Vergleichsarm fast viermal häufiger als unter bzw. nach Alectinib auf. Das Wiederauftreten der Erkrankung, insbesondere in Form von Fernmetastasen im ZNS, ist für die betroffenen Patienten besonders schwerwiegend, denn es bedeutet, dass der Heilungsversuch endgültig gescheitert ist. Durch die Behandlung mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erfasst. Für den Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung des subjektiven Gesundheitszustands zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** wird basierend auf dem erheblichen und klinisch hoch relevanten Vorteil im Alectinib-Arm in Bezug auf das DFS einschließlich des ZNS-DFS sowie weiterer ergänzender Analysen ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Mortalität

Mortalität wird in klinischen Studien durch den Endpunkt OS gemessen. Eine Verlängerung des OS ist in der palliativen Situation bei onkologischen Patienten neben der Reduktion tumorbedingter Symptome und gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität sowie der Verlängerung der Zeit bis zum Progress ein essenzielles Therapieziel. In der adjuvanten

Situation ist das Gesamtüberleben zwar ebenfalls relevant, jedoch benötigt es wesentlich längere Beobachtungszeiten, um statistisch signifikante Effekte zeigen zu können.

In Bezug auf das Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts insgesamt 6 Todesfälle (2 im Alectinib-Arm und 4 im Kontrollarm) aufgetreten, wobei sich in der TTE-Analyse bereits eine Halbierung des Sterberisikos (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,08; 2,52]) abzeichnet. Dies deutet darauf hin, dass die erhebliche Reduzierung des Rezidivrisikos (s. o.) auch einen Effekt auf das OS hat. Dies entspricht früher publizierten Daten einer Meta-Analyse von 24 Studien mit mehr als 7.500 Patienten, in der für die adjuvante Chemotherapie eine sehr gute Prädiktion des krankheitsfreien Überlebens für das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte (89).

Aus der deutlichen Reduktion des Mortalitätsrisikos gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert für das Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen**, der in Anbetracht der Unreife der Daten zum Gesamtüberleben **nicht quantifizierbar** ist.

Verträglichkeit

Die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Verträglichkeit erfolgt in der Gesamtbetrachtung der Analyse-Ergebnisse, der medizinischen Einordnung sowie der Patientenrelevanz.

Im zu bewertenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhielten alle Patienten eine aktive Intervention (Alectinib oder platinbasierte Chemotherapie).

Die aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Alectinib und werden durch die langjährige Erfahrung mit dieser Substanz im klinischen Versorgungsalltag gut beherrscht. In dieser Studie wurden keine neuen oder therapielimitierenden Sicherheitssignale beobachtet.

Im Vergleich mit der platinbasierten Chemotherapie war das Verträglichkeitsprofil von Alectinib deutlich und signifikant überlegen. Das Risiko des Auftretens schwerer UE wurde durch Alectinib halbiert, bei schwerwiegenden UE sogar um 68 % reduziert.

Besonders eindrucksvoll ist, dass trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer die Abbrüche der Therapie aufgrund eines UE unter Alectinib nicht nur später auftraten (HR 0,24 [0,08; 0,71]), sondern auch in ihrer Häufigkeit deutlich seltener waren (5,5 % vs. 12,5 % der Patienten).

Die Verträglichkeit der Therapie mit Alectinib ist bedeutend besser als die des bisherigen Therapiestandards. Die deutliche Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung steht somit nicht einer schlechteren Verträglichkeit gegenüber; im Gegenteil ist Alectinib nicht nur erheblich wirksamer, sondern auch deutlich besser verträglich als die ZVT.

Für den Endpunkt **Verträglichkeit** wird daher ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2

Durch den Patienten berichtete Veränderungen seiner Lebensqualität sind, sofern mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert, direkt patientenrelevante Effekte. Da die Patienten der Studie ALINA bei Studieneintritt definitionsgemäß krankheitsfrei waren, wurde die allgemeine Lebensqualität mit dem SF-36 in der Version 2 erfasst.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsprinzipien wurde für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur der der Behandlungsdauer der Chemotherapie entsprechende Zeitraum von 12 Wochen herangezogen. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36v2 wurden die Funktionsskalen „Körperlicher Gesundheitszustand (PCS, Physical Component Summary)“ (mit den ergänzenden Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit [PF, Physical Functioning]“, „Körperliche Rollenfunktion [RP, Role-Physical]“, „Körperliche Schmerzen [BP, Bodily Pain]“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand [GH, General Health]“) und „Mentaler Gesundheitszustand (MCS, Mental Component Summary)“ (mit den ergänzenden Subskalen „Psychisches Wohlbefinden [MH, Mental Health]“, „Emotionale Rollenfunktion [RE, Role-Emotional]“, „Vitalität [VT, Vitality]“ und „Soziale Funktionsfähigkeit [SF, Social Functioning]“) herangezogen. Für die Funktionsskala „PCS“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Funktionsskala Mentaler Gesundheitszustand zeigte sich bezüglich des Anteils an Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung ein erheblicher Vorteil für die Patienten im Alectinib-Arm. Unter Alectinib war das Risiko einer Verschlechterung des Mentalen Gesundheitszustandes signifikant um mehr als zwei Drittel reduziert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt damit die erheblich bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alectinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie wider. Diese ist für die Patienten unmittelbar erfahrbar und hoch relevant.

Für die Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** wird auf Grund der im Zeitraum von 12 Wochen beobachteten bedeutenden Unterschiede daher ein **Hinweis** auf einen **erheblichen** Zusatznutzen beansprucht.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich für die Endpunkte zur Mortalität und Morbidität keine Hinweise auf eine Interaktion. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild und es liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und den Abschnitten zu den Endpunkten dargelegt, sind die Ergebnisse der Studie ALINA **auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar**.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Die pivotale Studie ALINA erlaubt als adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete kontrollierte, randomisierte, klinische Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Alectinib, und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist als hoch einzustufen.

Für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben zeigen sich statistisch signifikante und klinisch hoch relevante Vorteile für Patienten im Alectinib-Arm sowohl in der Time-to-event (TTE) Analyse, als auch bei Betrachtung der Rezidivrate. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wurde durch die Therapie mit Alectinib im Vergleich zum Chemotherapie-Arm signifikant um 76 % gesenkt. Es traten unter platinbasierter Chemotherapie mehr als dreimal so viele Rezidive auf wie unter Alectinib. Bei einer spezifischen Betrachtung der ZNS-Rezidive, die eine häufige und schwerwiegende Komplikation bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC darstellen und im Kontrollarm die häufigste Art an Fernrezidiven waren, bestätigt sich noch einmal die Wirksamkeit von Alectinib. Unter bzw. nach platinbasierter Chemotherapie traten fast viermal so viele ZNS-Rezidive auf wie unter bzw. nach Alectinib. Durch die Behandlung mit Alectinib konnte eine statistisch signifikante Reduktion des ZNS-Rezidivrisikos um 78 % gegenüber platinbasierter Chemotherapie beobachtet werden.

Der Vorteil im Krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Alectinib wird das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um 54 % gesenkt. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patienten wie im Alectinib-Arm, wobei in Anbetracht der insgesamt geringen Ereignisrate eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Die deutlich bessere Wirksamkeit von Alectinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie steht keinen Nachteilen in der Verträglichkeit und/oder Lebensqualität gegenüber, was hingegen in anderen onkologischen Therapiesituationen gelegentlich zu beobachten ist. Im Gegenteil zeigen sich sowohl in der Verträglichkeit (mit Ausmaß „beträchtlich“) als auch in der Lebensqualität (mit Ausmaß „erheblich“) Vorteile von Alectinib im Vergleich mit dem bisherigen Therapiestandard für erwachsene Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv als adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion.

Mit Alectinib steht Patienten mit einem vollständig resezierten ALK-positiven NSCLC nun erstmals eine Therapie zur adjuvanten Behandlung zur Verfügung, die das Rezidivrisiko bei sehr guter Verträglichkeit um drei Viertel reduziert. Dementsprechend attestiert das CHMP Alectinib einen signifikanten klinischen Nutzen gegenüber bereits existierenden Therapie-Optionen und einen bedeutsamen Beitrag zur Versorgung der Patienten (12). Alectinib wird daher bereits in der NCCN-Leitlinie als präferierte Behandlungsoption empfohlen (7).

Diese enormen Vorteile finden auch Berücksichtigung in der Tatsache, dass die adjuvante Therapie mit Alectinib auf der „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit der für die adjuvante Situation höchstmöglichen Kategorie „A“ bewertet wird (13).

In der Gesamtschau zeigt sich für Alectinib ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, in adjuvanter Behandlung nach vollständiger Tumoresektion.	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa®: Stand: 6.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021499> [aufgerufen am: 27.06.2024].
2. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL: Stand: März 2024. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): Stand: November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc> [aufgerufen am: 27.05.2024].
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, 2017. doi: 10.1093/annonc/mdx222.
5. Remon J, Soria J-C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*, 2021. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-027. Alectinib zur Behandlung des (ALK)-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Datum des Gesprächs: 16.05.2018; 2018.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2024: Stand: 23.04.2024. URL: <https://www.nccn.org> [aufgerufen am: 24.05.2024].
8. Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)-Studien-GmbH, iOMEDICO. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report: Database cut: 30.06.2023; 2023.
9. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours; ISBN: 1444332414. Seventh edition. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
10. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR Clinical Report: Study BO40336 (ALINA) - A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors ≥ 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Report No. 1118922: Stand: November 2023; 2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024: Stand: 20.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
12. European Medicines Agency. Rapporteur's assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 -Alecensa (Alectinib). Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047: Stand: 25.04.2024; 2024.
13. European Society For Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Alectinib-ALINA: Stand: 27.05.2024. URL: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-439-1> [aufgerufen am: 28.05.2024].
14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist: Stand: 19.07.2023. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [aufgerufen am: 20.03.2024].
15. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 5b des Gesetzes vom 22. Dezember 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 408) geändert worden ist: Stand: 22.12.2023.

- URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 7.0: Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 17. Wong SS-L, 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*; 94(4):451–5, 2006.
 18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5: Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 19. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry: Stand: 12.2018. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download> [aufgerufen am: 20.03.2024].
 20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80; Auftrag: A10-05; Version: 1.1: Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 21. 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 - Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung): Stand: 22.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 22. 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 Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung): Stand: 21.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 23. 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 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie): Stand: 16.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8110/2021-12-16_AM-RL-XII_Osimertinib_D-701_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 696 (Auftrag A18-59): Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2669/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dabrafenib-D-383.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 684 (Auftrag A18-53): Stand: 29.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 669 (Auftrag A18-41): Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1207 (Auftrag A21-86): Stand: 29.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie): Stand: 05.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf [aufgerufen am: 21.03.2024].
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1435 (Auftrag A22-67): Stand: 11.10.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5874/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-828.pdf [aufgerufen am: 22.05.2024].
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den

- Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010: Stand: 26.11.2010. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
32. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*; 88(1):108–11, 2015. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.020.
 33. Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health*; 17(7):A650, 2014. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2364.
 34. Reinmuth N, Würschmidt F. ZNS-Befall bei Patienten mit NSCLC. *Im Focus Onkologie*; 21(4):54–62, 2018. doi: 10.1007/s15015-018-3602-1.
 35. Cordes M-C, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K et al. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer*; 14:731, 2014. doi: 10.1186/1471-2407-14-731.
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 21.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 37. van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument Version 3.0: Stand: 09.2019. URL: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf> [aufgerufen am: 20.03.2024].
 38. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*; 8(8):997–1003, 2013. doi: 10.1097/JTO.0b013e318299243b.
 39. Erbaycu AE, Goksel T, Eser E, Gursul KK, Basarik B, Oz A et al. The Assessment of the Effect of Changes in Lung Cancer Follow-up Period on the Quality of Life Using EQ-5D Questionnaire and Follow Data (AKAYAK-1 Multicenter Project). *UHOD*; 28(1):1–10, 2018. doi: 10.4999/uhod.182233.
 40. Eser S, Göksel T, ERBAYCU AE, Baydur H, Başarık B, Yanık AÖ et al. Comparison of generic and lung cancer-specific quality of life instruments for predictive ability of survival in patients with advanced lung cancer. *Springerplus*; 5(1):1833, 2016. doi: 10.1186/s40064-016-3492-7.
 41. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie): Stand: 19.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattene epithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel): Stand: 19.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattene epithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Stand: 02.04.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
45. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
46. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products: EMEA/CHMP/EWP/139391/2004: Stand: 27.07.2005. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products_en.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
47. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims: Stand: 12.2009. URL: <https://www.fda.gov/media/77832/download> [aufgerufen am: 20.03.2024].
48. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 (Band 2): Eine Standortbestimmung: Stand: 08.2013. URL:

- https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
49. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*; 25(24):3130–9, 2000. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.
 50. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; ISBN: 1-891810-28-6; 2011.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro Grenze: β -Thalassämie, transfusionsabhängige Anämie): Stand: 02.11.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6261/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-945_BAnz.pdf [aufgerufen am: 28.04.2024].
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Esketamin (Neubewertung nach Fristablauf (Depression, therapieresistent, in Kombination mit SSRI oder SNRI)): Stand: 21.09.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6170/2023-09-21_AM-RL-XII_Esketamin_D-930_BAnz.pdf [aufgerufen am: 28.04.2024].
 53. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 A: Risankizumab(Skyrizi[®]): Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen: Stand: 19.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6323/2022_12_19_Modul4A_Risankizumab.pdf [aufgerufen am: 28.04.2024].
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)): Stand: 18.02.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B): Stand: 16.03.2023. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen): Stand: 19.05.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8516/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-746_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt): Stand: 15.06.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9559/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_TrG.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
58. International Council for Harmonisation (ICH). Introductory Guide MedDRA Version 26.0: Stand: 03.2023. URL: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_0_English.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
59. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 5.0: Stand: 27.11.2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
60. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol. A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Protocol number: BO40336. Version number 7: Stand: 16.12.2021; 2021.
61. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - CPMP/ICH/379/95: Stand: 03.1994. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
62. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Questions and Answers: Stand: 02.2012. URL: <https://www.fda.gov/media/78220/download> [aufgerufen am: 20.03.2024].
63. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile [aufgerufen am: 24.04.2024].

64. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Lungentumor. Survival: Stand: 03.01.2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34__G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
65. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 9: Statistical Principles for Clinical Trials: Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
66. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *BRE*; 9(2):112–21, 2012. doi: 10.1183/20734735.006911.
67. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, Fearon KC, Bowden J, Solheim TS et al. Prognosis in advanced lung cancer--A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*; 88(3):304–9, 2015. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.03.020.
68. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*; 5(6):649–55, 1982.
69. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data: Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (CHMP/ICH/289/95): Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-5-r1-ethnic-factors-acceptability-foreign-clinical-data-step-5_en.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
70. Food and Drug Administration (FDA). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidane for Industry and Food and Drug Administration Staff: Stand: 10.2016. URL: <https://www.fda.gov/media/75453/download> [aufgerufen am: 20.03.2024].
71. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst*; 91(8):697–701, 1999. doi: 10.1093/jnci/91.8.697.
72. CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: JapicCTI-184073. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01906483/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].
73. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: EUCTR2017-004331-37-DE. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Completely Resected Stage IB (tumors =4 cm) to Stage IIIA Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.: Stand: 31.03.2019. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01907163/full> [aufgerufen am: 22.01.2024].
74. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ICTRP: LBCTR2020104622. ALINA.: Stand: 31.03.2021. URL:

- <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02238108/full>
[aufgerufen am: 22.01.2024].
75. Hoffmann-La Roche. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT03456076. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 31.03.2018. URL:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01483724/full>
[aufgerufen am: 22.01.2024].
76. Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 390(14):1265–76, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.
77. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03456076. A Study Comparing Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 03.04.2024. URL:
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456076> [aufgerufen am: 06.05.2024].
78. Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT03456076. A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjuvant Alectinib Versus Adjuvant Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Completely Resected Stage IB (Tumors Equal to or Larger Than 4cm) to Stage IIIA Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Stand: 15.04.2024. URL:
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03456076> [aufgerufen am: 06.05.2024].
79. CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. ICTRP: JPRN-jRCT2080224014. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ALECTINIB VERSUS ADJUVANT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB (TUMORS \geq 4 CM) TO STAGE IIIA ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: Stand: 17.10.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224014> [aufgerufen am: 06.05.2024].
80. F. Hoffmann-La Roche Ltd. EU-CTR: 2017-004331-37. A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT ALECTINIB VERSUS ADJUVANT PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE IB (TUMORS \geq 4 CM) TO STAGE IIIA ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. URL:
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004331-37/DE> [aufgerufen am: 06.05.2024].
81. Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H et al. Prevalence and clinical outcomes for patients with ALK-positive resected stage I to III adenocarcinoma: results from the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. *J Clin Oncol*; 32(25):2780–7, 2014. doi: 10.1200/JCO.2013.54.5921.

82. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 377(9):829–38, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
83. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*; 371(23):2167–77, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
84. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*; 389(10072):917–29, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
85. International Council for Harmonisation (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE: E6(R2). Current Step 4 version: Stand: 09.11.2016. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [aufgerufen am: 20.03.2024].
86. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*; 26(21):3552–9, 2008. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
87. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (3):CD011430, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
88. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 38(19):2187–96, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02674.
89. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The Lancet Oncology*; 14(7):619–26, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	22.01.2024	
Zeitsegment	1946 - current	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Alectinib	1.088
S2	Alecensa	15
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	24
S12	("CH 542 4802")	0
S13	("CH542 4802")	0
S14	("CH 5424802")	0
S15	("RO 542 4802")	0
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1.091
S17	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	606.679
S18	ti,ab,su(randomized)	880.676
S19	ti,ab,su(placebo)	266.867
S20	S19 OR S18 OR S17	1.171.783
S21	S20 AND S16	94

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	22.01.2024 – 06.05.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	alectinib	1.123
S2	alecensa	15
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	25
S12	("CH 542 4802")	0
S13	("CH542 4802")	0
S14	("CH 5424802")	0
S15	("RO 542 4802")	0
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1.127
S17	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	611.950
S18	ti,ab,su(randomized)	897.474
S19	ti,ab,su(placebo)	269.965
S20	S19 OR S18 OR S17	1.189.755
S21	S20 AND S16	96
S22	ud(>=20240122)	1.471.477
S23	S22 AND S21	5

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	22.01.2024	
Zeitsegment	1947 - current	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	Alectinib	3.641
S2	Alecensa	114
S3	RG7853	1
S4	("RG 7853")	6
S5	AF802	1
S6	("AF 802")	26
S7	AF-802	26
S8	RO5424802	22
S9	("RO 5424802")	51
S10	("RO542 4802")	0
S11	CH5424802	61
S12	("CH 542 4802")	0
S13	("CH542 4802")	0
S14	("CH 5424802")	152
S15	("RO 542 4802")	0
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	3.705
S17	ti,ab(random*)	2.028.990
S18	ti,ab,su(placebo*)	546.052
S19	ti,ab(double p/0 blind*)	253.731
S20	S19 OR S18 OR S17	2.325.524
S21	S20 AND S16	338

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	22.01.2024 – 06.05.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Angepasst für die ProQuest Syntax Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	alectinib	3.769
S2	alecensa	117
S3	RG7853	1
S4	("RG 7853")	6
S5	AF802	1
S6	("AF 802")	26
S7	AF-802	26
S8	RO5424802	22
S9	("RO 5424802")	51
S10	("RO542 4802")	0
S11	CH5424802	62
S12	("CH 542 4802")	0
S13	("CH542 4802")	0
S14	("CH 5424802")	152
S15	("RO 542 4802")	0
S16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	3.834
S17	ti,ab(random*)	2.068.367
S18	ti,ab,su(placebo*)	551.857
S19	ti,ab(double p/0 blind*)	256.634
S20	S19 OR S18 OR S17	2.366.969
S21	S20 AND S16	350
S22	ud(>=20240122)	902.629
S23	S22 AND S21	17

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	22.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	alectinib*	172
#2	alecensa*	8
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	1
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	15
#9	"RO 5424802" OR "RO542 4802" OR RO 542 4802	5
#10	CH5424802	5
#11	"CH 542 4802" OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802"	0
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	175
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 in Trials	173

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	06.05.2024	
Zeitsegment	22.01.2024 – 06.05.2024	
Suchfilter	Suche der Intervention in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	alectinib*	172
#2	alecensa*	8
#3	RG7853	0
#4	"RG 7853"	0
#5	AF802	1
#6	"AF 802"	0
#7	AF-802	0
#8	RO5424802	15
#9	"RO 5424802" OR "RO542 4802" OR RO 542 4802	5
#10	CH5424802	5
#11	"CH 542 4802" OR "CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802"	0
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	175
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 in Trials	173
	Einschränkung auf "Date published on the Cochrane Library" ab Jan 2024	4

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/	
Datum der Suche	06.05.2024	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	Alectinib	85
2	Alecensa	85
3	RG7853	3
4	"RG 7853"	3
5	AF802	2
6	"AF 802"	2
7	AF-802	2
8	RO5424802	85
9	"RO 5424802" OR "RO542 4802" OR "RO 542 4802"	85
10	CH5424802	85
11	"CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802"	85
12	1256580-46-7	0
13 (final)	Alectinib OR Alecensa OR RG7853 OR AF802 OR RO5424802 OR CH5424802	85
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 12 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	06.05.2024	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	alectinib	216
2	alecensa	64
3	RG7853	0
4	RG 7853	0
5	AF802	3
6	AF 802	0
7	AF-802	0
8	RO5424802	110
9	RO 542 4802	19
10	RO542 4802	30
11	RO 5424802	0
12	CH5424802	8
13	CH 542 4802	0
14	CH 5424802	0
15	CH542 4802	0
16	1256580-46-7	3
17 (final)	Alectinib OR Alecensa OR AF802 OR RO5424802 OR RO 542 4802 OR RO542 4802 OR CH5424802 OR 1256580-46-7	233 Treffer für 134 Studien
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 17 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	06.05.2024	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	alectinib	33
2	alecensa	16
3	RG7853	0
4	"RG 7853"	0
5	AF802	0
6	"AF 802"	0
7	AF-802	0
8	RO5424802	13
9	"RO 542 4802" OR "RO542 4802" OR "RO 5424802"	0
10	CH5424802	0
11	"CH 542 4802" OR "CH542 4802" OR "CH 5424802"	0
12	1256580-46-7	3
13 (final)	Alectinib OR Alecensa OR RO5424802 OR 1256580-46-7	35
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Unterlagen ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	85	84	1
ICTRP	134	132	2
EU-CTR	35	34	1
Summe	$\Sigma = 254$	$\Sigma = 250$	$\Sigma = 4$

#	Studiennummer	Studientitel, Zugriffsdatum, URL	Ausschlussgrund (Tabelle 4-3)
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT02074553	ClinicalTrials.gov. A Cross-over Study Examining the Bioequivalence of 3 Test Formulations to a Reference Formulation of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers: NCT02074553. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02074553 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
2.	NCT04644315	ClinicalTrials.gov. A Home-Based Approach Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alectinib in Locally-Advanced or Metastatic ALK-Positive Solid Tumors: NCT04644315. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04644315 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
3.	NCT02013219	ClinicalTrials.gov. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02013219 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
4.	NCT03202940	ClinicalTrials.gov. A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC: NCT03202940. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03202940	A5

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03202940 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
5.	NCT03498521	ClinicalTrials.gov. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03498521 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
6.	NCT03194893	ClinicalTrials.gov. A Rollover Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer: NCT03194893. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03194893 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
7.	NCT02075840	ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants: NCT02075840. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02075840 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
8.	NCT04632992	ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response: NCT04632992. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04632992 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
9.	NCT04116541	ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors: NCT04116541. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04116541 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
10.	NCT05170204	ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT05170204. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05170204 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
11.	NCT04774718	ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Alectinib in Pediatric Participants With ALK Fusion-Positive Solid or CNS Tumors: NCT04774718. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04774718 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
12.	NCT03768063	ClinicalTrials.gov. A Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study: NCT03768063. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03768063 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
13.	NCT02023125	ClinicalTrials.gov. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers: NCT02023125. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02023125 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

14.	NCT01871805	ClinicalTrials.gov. A Study of Alectinib (CH5424802/RO5424802) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT01871805. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01871805 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
15.	NCT01801111	ClinicalTrials.gov. A Study of Alectinib (RO5424802) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Mutation and Failed Crizotinib Treatment: NCT01801111. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01801111 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
16.	NCT03131206	ClinicalTrials.gov. A Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer: NCT03131206. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03131206 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
17.	NCT03596866	ClinicalTrials.gov. A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT03596866. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03596866 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
18.	NCT03535740	ClinicalTrials.gov. A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib: NCT03535740. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03535740 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
19.	NCT04302025	ClinicalTrials.gov. A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04302025. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04302025 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
20.	NCT05384626	ClinicalTrials.gov. A Study of NVL-655 in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors Harboring ALK Rearrangement or Activating ALK Mutation (ALKOVE-1): NCT05384626. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05384626 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A2
21.	NCT01940510	ClinicalTrials.gov. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802: NCT01940510. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01940510 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
22.	NCT01984229	ClinicalTrials.gov. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers: NCT01984229. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01984229 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
23.	NCT03155009	ClinicalTrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03155009. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03155009 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

24.	NCT01981005	ClinicalTrials.gov. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802: NCT01981005. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01981005 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
25.	NCT03546894	ClinicalTrials.gov. A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors: NCT03546894. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03546894 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
26.	NCT02838420	ClinicalTrials.gov. 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): NCT02838420. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02838420 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
27.	NCT03178552	ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03178552. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03178552 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
28.	NCT05834348	ClinicalTrials.gov. A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway: NCT05834348. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05834348 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
29.	NCT05724004	ClinicalTrials.gov. Alectinib Followed by Concomitant Consolidation Radiation Therapy in Advanced NSCLC With ALK-rearrangement (A-SAB): NCT05724004. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05724004 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
30.	NCT03445000	ClinicalTrials.gov. Alectinib for the Treatment of Pretreated RET-rearranged Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03445000. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03445000 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
31.	NCT03779191	ClinicalTrials.gov. Alectinib in Combination With Bevacizumab in ALK Positive NSCLC: NCT03779191. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03779191 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
32.	NCT06354387	ClinicalTrials.gov. Alectinib in Combination With Nivolumab in the Treatment of Recurrent or Refractory HCC Patients Guided With Serum RNase1 and Tumor Expression of PD-L1: NCT06354387. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06354387 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
33.	NCT05015010	ClinicalTrials.gov. Alectinib in Neo-adjuvant Treatment of Stage III NSCLC: NCT05015010. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05015010 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

34.	NCT05713006	ClinicalTrials.gov. Alectinib Pharmacokinetic in Patients With NSCLC: NCT05713006. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05713006 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
35.	NCT02604342	ClinicalTrials.gov. 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: NCT02604342. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02604342 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
36.	NCT06339554	ClinicalTrials.gov. Alectinib-induced Endocrine Toxicity: NCT06339554. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06339554 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
37.	NCT03792568	ClinicalTrials.gov. ALK Inhibitor in Metastatic Colorectal Cancer With ALK Mutation: NCT03792568. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03792568 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
38.	NCT04764188	ClinicalTrials.gov. An Observational Study to Evaluate the Real-World Clinical Management and Outcomes of ALK-Positive Advanced NSCLC Participants Treated With Alectinib: NCT04764188. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04764188 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
39.	NCT04351334	ClinicalTrials.gov. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Post-alectinib Treatment Patterns: NCT04351334. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04351334 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
40.	NCT05081674	ClinicalTrials.gov. Brazilian Lung Immunotherapy Study: NCT05081674. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05081674 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
41.	NCT04634110	ClinicalTrials.gov. Brigatinib Before Brain Irradiation Trial (B3i Trial): NCT04634110. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04634110 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
42.	NCT05525338	ClinicalTrials.gov. Comparison of Standard Dose Alectinib to Alectinib in Adjusted Dose Based on Alectinib Bloodlevels: NCT05525338. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05525338 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
43.	NCT04551521	ClinicalTrials.gov. CRAFT: The NCT-PMO-1602 Phase II Trial: NCT04551521. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04551521 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
44.	NCT02314481	ClinicalTrials.gov. Deciphering Antitumour Response and Resistance With Intratumour Heterogeneity: NCT02314481. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02314481	A5

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02314481 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
45.	NCT05987644	ClinicalTrials.gov. Delayed or Upfront Brain Radiotherapy in Treatment naïve Lung Cancer Patients With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Brain Metastases and ALK Rearrangements: NCT05987644. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05987644 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
46.	NCT05722886	ClinicalTrials.gov. DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial) - Master Screening Protocol: NCT05722886. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05722886 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
47.	NCT05770037	ClinicalTrials.gov. DETERMINE Trial Treatment Arm 01: Alectinib in Adult, Teenage/Young Adults (TYA) and Paediatric Patients With ALK Positive Cancers: NCT05770037. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05770037 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
48.	NCT02621047	ClinicalTrials.gov. Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib: NCT02621047. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02621047 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
49.	NCT05296278	ClinicalTrials.gov. Efficacy and Biomarker Explanation of IBI-323 + Bevacizumab Plus Platinum Based Chemotherapy on ALK-Rearranged NSCLC: NCT05296278. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05296278 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
50.	NCT04356118	ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis: NCT04356118. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04356118 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
51.	NCT02271139	ClinicalTrials.gov. Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: NCT02271139. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02271139 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
52.	NCT04997382	ClinicalTrials.gov. Immunochemotherapy or Chemotherapy in ALK-rearranged 5'-ALK NSCLC: NCT04997382. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04997382 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
53.	NCT04817956	ClinicalTrials.gov. Improving Public Cancer Care by Implementing Precision Medicine in Norway: NCT04817956. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04817956 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
54.	NCT04644432	ClinicalTrials.gov. Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma: NCT04644432. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04644432	A5

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04644432 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
55.	NCT05525858	ClinicalTrials.gov. KPMNG Study of MOlecular Profiling Guided Therapy Based on Genomic Alterations in Advanced Solid Tumors II: NCT05525858. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05525858 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
56.	NCT02450903	ClinicalTrials.gov. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib: NCT02450903. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02450903 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
57.	NCT06234579	ClinicalTrials.gov. Longitudinal Assessment of Genomic Alterations and Clonal Evolution in ALK-positive NSCLC (Galileo Project): NCT06234579. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06234579 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
58.	NCT04111705	ClinicalTrials.gov. Lorlatinib After Failure of First-line Second-generation ALK Kinase Inhibitor in Patients With Advanced ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer: NCT04111705. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04111705 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
59.	NCT04708639	ClinicalTrials.gov. Monitoring Alectinib Treatment by Detection of ALK Translocations in Serial Blood Samples From Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT04708639. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04708639 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
60.	/NCT02091141	ClinicalTrials.gov. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: /NCT02091141. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02091141 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
61.	NCT03158389	ClinicalTrials.gov. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03158389 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
62.	NCT04115410	ClinicalTrials.gov. PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study: NCT04115410. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04115410 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
63.	NCT05266846	ClinicalTrials.gov. Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5'ALK: NCT05266846. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05266846 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
64.	NCT05195619	ClinicalTrials.gov. Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer: NCT05195619. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05195619 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

65.	NCT05987956	ClinicalTrials.gov. Pharmacogenomics IND EXEMPT SNP Clinical Study - Alectinib and Single Nucleotide Polymorphisms: NCT05987956. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05987956 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A3
66.	NCT03944772	ClinicalTrials.gov. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD): NCT03944772. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03944772 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
67.	NCT02521051	ClinicalTrials.gov. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02521051. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02521051 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
68.	NCT04423185	ClinicalTrials.gov. PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors: NCT04423185. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04423185 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
69.	NCT04341181	ClinicalTrials.gov. ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling: NCT04341181. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04341181 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
70.	NCT04647110	ClinicalTrials.gov. Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers: NCT04647110. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04647110 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
71.	NCT05238831	ClinicalTrials.gov. SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial: NCT05238831. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05238831 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
72.	NCT04362072	ClinicalTrials.gov. Study of Lorlatinib In People With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer: NCT04362072. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04362072 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
73.	NCT03833934	ClinicalTrials.gov. Study of Plasma NGS for Assessment, Characterization, Evaluation of Patients With ALK Resistance: NCT03833934. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03833934 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
74.	NCT01634763	ClinicalTrials.gov. Study of Safety and Preliminary Efficacy for LDK378 in Japanese Patients With Genetic Alterations in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK): NCT01634763. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01634763 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
75.	NCT04979988	ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients: NCT04979988. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04979988	A5

		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04979988 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
76.	NCT05725200	ClinicalTrials.gov. Study to Investigate Outcome of Individualized Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: NCT05725200. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05725200 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
77.	NCT03737994	ClinicalTrials.gov. Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT03737994. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03737994 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
78.	NCT02925234	ClinicalTrials.gov. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial): NCT02925234. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02925234 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
79.	NCT05159245	ClinicalTrials.gov. The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs: NCT05159245. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05159245 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
80.	NCT05710133	ClinicalTrials.gov. The Food-effect on Alectinib Pharmacokinetics: NCT05710133. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05710133 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
81.	NCT04591431	ClinicalTrials.gov. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy: NCT04591431. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04591431 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
82.	NCT03271554	ClinicalTrials.gov. Treatment Registry of Alectinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Korea: NCT03271554. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03271554 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
83.	NCT02706626	ClinicalTrials.gov. Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors: NCT02706626. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02706626 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
84.	NCT04589845	ClinicalTrials.gov. Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study: NCT04589845. URL: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04589845 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
ICTRP			
85.	NCT04708639	WHO ICTRP: Aarhus University Hospital. Monitoring Alectinib Treatment by Detection of ALK Translocations in Serial Blood Samples From Non-Small Cell Lung Cancer Patients: NCT04708639. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04708639 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

86.	JPRN-jRCT2021220007	WHO ICTRP: Ahmadur Rahman, M.B.B.S. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): JPRN-jRCT2021220007. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021220007 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
87.	NL-OMON56401	WHO ICTRP: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. The food-effect of a standardized Dutch breakfast on the pharmacokinetics of oral alectinib (Alecensa®) using a stable isotopically labelled microtracer approach: NL-OMON56401. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/56401 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
88.	NCT03535740	WHO ICTRP: Ariad Pharmaceuticals. A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib: NCT03535740. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535740 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
89.	EUCTR2018-001957-29-FR	WHO ICTRP: ARIAD Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib Versus Alectinib in Advanced ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progressed on Crizotinib: EUCTR2018-001957-29-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001957-29 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
90.	KCT0005952	WHO ICTRP: Asan Medical Center. Real-world outcomes of brigatinib compared to alectinib as a second-line therapy after crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer patients: KCT0005952. URL: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=19608 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
91.	NCT03944772	WHO ICTRP: AstraZeneca. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD): NCT03944772. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03944772 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
92.	JPRN-jRCT2080224686	WHO ICTRP: AstraZeneca KK. ORCHARD: JPRN-jRCT2080224686. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224686 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
93.	JPRN-jRCT2091220354	WHO ICTRP: Ayumu Arakawa Department of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital. Phase I trial of alectinib in pediatric patients with malignant solid tumors or malignant lymphoma(NCCH1708): JPRN-jRCT2091220354. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2091220354 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
94.	NCT04423185	WHO ICTRP: Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. PLATFORM Study of Precision Medicine for Rare Tumors: NCT04423185. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04423185 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

95.	JPRN-UMIN000020628	WHO ICTRP: Cancer Research Institute, Kanazawa University. 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: JPRN-UMIN000020628. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023806 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
96.	NCT05722886	WHO ICTRP: Cancer Research UK. DETERMINE (Determining Extended Therapeutic Indications for Existing Drugs in Rare Molecularly Defined Indications Using a National Evaluation Platform Trial) - Master Screening Protocol: NCT05722886. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05722886 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
97.	NCT05770037	WHO ICTRP: Cancer Research UK. DETERMINE Trial Treatment Arm 01: Alectinib in Adult, Teenage/Young Adults (TYA) and Paediatric Patients With ALK Positive Cancers: NCT05770037. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05770037 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
98.	EUCTR2019-001494-88-FR	WHO ICTRP: Centre Léon Bérard. Clinical trial evaluating the value of treatment with therapy specifically targeting the molecular alterations identified in the tumor of patients with advanced or metastatic cancer: EUCTR2019-001494-88-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
99.	NCT06354387	WHO ICTRP: China Medical University Hospital. Alectinib in Combination With Nivolumab in the Treatment of Recurrent or Refractory HCC Patients Guided With Serum RNase1 and Tumor Expression of PD-L1: NCT06354387. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06354387 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
100.	JPRN-UMIN000014989	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. ALECENSA Drug Use Surveillance: JPRN-UMIN000014989. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017439 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
101.	JPRN-UMIN000039803	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Special Drug Use Surveillance of Alecensa Capsules in Pediatric Patients- Recurrent or refractory ALK fusion gene-positive anaplastic large cell lymphoma -: JPRN-UMIN000039803. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045395 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
102.	JPRN-jRCT2080222140	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A clinical pharmacology study of CH5424802 (JP28927): JPRN-jRCT2080222140. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222140 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
103.	ISRCTN74516835	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A study in healthy volunteers to assess how the body takes up different recipes of the test medicine (alectinib):	A1

		ISRCTN74516835. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN74516835 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
104.	ISRCTN12868063	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A study in healthy volunteers to assess the different formulations (recipes) of the drug product (alectinib): ISRCTN12868063. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN12868063 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
105.	ISRCTN40852430	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. A study in healthy volunteers to assess two different formulations (recipes) of the drug product (Alectinib): ISRCTN40852430. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN40852430 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
106.	JPRN-jRCT2080222267	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. J-ALEX study: JPRN-jRCT2080222267. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222267 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
107.	JPRN-jRCT2080221227	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase I/II study of AF802 in patients with Non-Small Cell Lung Cancer harboring ALK fusion gene: JPRN-jRCT2080221227. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221227 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
108.	NCT03131206	WHO ICTRP: Dana-Farber Cancer Institute. A Study of Alectinib in RET-rearranged Non-small Cell Lung Cancer or RET-mutated Thyroid Cancer: NCT03131206. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03131206 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
109.	EUCTR2019-001316-38-DK	WHO ICTRP: Department of Oncology, Herlev University Hospital. A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer: EUCR2019-001316-38-DK. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
110.	ChiCTR2000031670	WHO ICTRP: Department of Oncology, Maoming People's Hospital, Guangdong Province, China. Phase IV clinical trial for alectinib as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with positive ALK gene: ChiCTR2000031670. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51557 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
111.	JPRN-jRCT2080225060	WHO ICTRP: Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East. A-Liquid: JPRN-jRCT2080225060. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225060 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
112.	NL-OMON28490	WHO ICTRP: Erasmus MC, Department of Medical Oncology. The influence of different diets on alectinib pharmacokinetics in NSCLC patients: NL-OMON28490. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28490 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
113.	NL-OMON54011	WHO ICTRP: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam. The influence of different diets on alectinib pharmacokinetics in NSCLC patients (the DIALECT study): NL-	A5

		OMON54011. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/54011 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
114.	NCT03445000	WHO ICTRP: ETOP IBCSG Partners Foundation. Alectinib for the Treatment of Pretreated RET-rearranged Advanced Non-small Cell Lung Cancer: NCT03445000. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03445000 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
115.	EUCTR2021-004149-19-IT	WHO ICTRP: F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III): EUCTR2021-004149-19-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
116.	EUCTR2021-004149-19-DE	WHO ICTRP: F. Hoffmann La Roche Ltd. A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III): EUCTR2021-004149-19-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
117.	EUCTR2021-004149-19-NO	WHO ICTRP: F. Hoffmann La Roche Ltd. A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III): EUCTR2021-004149-19-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
118.	EUCTR2021-004149-19-SE	WHO ICTRP: F. Hoffmann La Roche Ltd. A Study to Find Out How Effective and Safe Different Treatments are in Patients Who Have a Type of Lung Cancer (Known as Non-Small Cell Lung Cancer Stage III): EUCTR2021-004149-19-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
119.	EUCTR2018-003352-20-FR	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A continuation study of atezolizumab in different tumor types: EUCTR2018-003352-20-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
120.	EUCTR2017-003040-20-DE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have received three cycles of platinum doublet chemotherapy: EUCTR2017-003040-20-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
121.	EUCTR2015-000634-29-PT	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study of Alectinib versus Pemetrexed or Docetaxel in Patients with Anaplastic	A1

		Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non Small Cell Lung Cancer: EUCTR2015-000634-29-PT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
122.	EUCTR2020-004239-25-FR	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Alectinib in Pediatric Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion-Positive Solid or Central Nervous System (CNS) Tumors: EUCTR2020-004239-25-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004239-25 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
123.	PER-064-14	WHO ICTRP: F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD.,.. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT-NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE−POSITIVE ADVANCED NON−SMALL CELL LUNG CANCER: PER-064-14. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=064-14 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
124.	JPRN-jRCT2080221778	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche, Ltd. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients with ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: JPRN-jRCT2080221778. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080221778 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
125.	NCT04591431	WHO ICTRP: Fondazione per la Medicina Personalizzata. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy: NCT04591431. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591431 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
126.	NCT06339554	WHO ICTRP: Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS. Alectinib-induced Endocrine Toxicity: NCT06339554. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06339554 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
127.	NCT04632992	WHO ICTRP: Genentech, Inc. A Study Evaluating Targeted Therapies in Participants Who Have Advanced Solid Tumors With Genomic Alterations or Protein Expression Patterns Predictive of Response: NCT04632992. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632992 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
128.	NCT04302025	WHO ICTRP: Genentech, Inc. A Study of Multiple Therapies in Biomarker-Selected Patients With Resectable Stages IB-III Non-Small Cell Lung Cancer: NCT04302025. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302025 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
129.	NCT02271139	WHO ICTRP: Genentech, Inc. Expanded Access Study of Alectinib for Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Disease Progression on or Intolerance to Prior ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy: NCT02271139. URL:	A5

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02271139 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
130.	NCT02091141	WHO ICTRP: Genentech, Inc. My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors: NCT02091141. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091141 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
131.	NCT04551521	WHO ICTRP: German Cancer Research Center. CRAFT: The NCT-PMO-1602 Phase II Trial: NCT04551521. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551521 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
132.	EUCTR2019-003192-18-DE	WHO ICTRP: German Cancer Research Center. Phase II clinical trial with early efficacy testing and adaptive extension for rare malignant tumors: EUCR2019-003192-18-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003192-18 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
133.	NCT05015010	WHO ICTRP: Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica. Alectinib in Neo-adjuvant Treatment of Stage III NSCLC: NCT05015010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05015010 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
134.	EUCTR2020-003432-25-IT	WHO ICTRP: GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC). Phase II, open-label, single-arm, multicenter study to assess the activity and safety of Alectinib as NEO-adjuvant therapy in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) locally advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ALNEO trial – GOIRC-01-2020: EUCR2020-003432-25-IT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003432-25 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
135.	NCT05987956	WHO ICTRP: Han Xu, M.D., Ph.D., FAPCR, Sponsor-Investigator, IRB Chair. Pharmacogenomics IND EXEMPT SNP Clinical Study - Alectinib and Single Nucleotide Polymorphisms: NCT05987956. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05987956 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A3
136.	NCT05159245	WHO ICTRP: Helsinki University Central Hospital. The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs: NCT05159245. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05159245 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
137.	EUCTR2021-000689-14-FI	WHO ICTRP: Helsinki University Hospital. Finnish national phase 2 study to evaluate targeted drug treatment in advanced cancer: EUCR2021-000689-14-FI. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

138.	NCT01588028	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Clinical Study Testing The Safety and Efficacy of CH5424802/RO5424802 in Patients With ALK Positive Non-Small Cell Lung Cancer: NCT01588028. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01588028 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
139.	NCT04644315	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Home-Based Approach Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alectinib in Locally-Advanced or Metastatic ALK-Positive Solid Tumors: NCT04644315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644315 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
140.	NCT02013219	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT02013219. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013219 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
141.	NCT03498521	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site: NCT03498521. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
142.	NCT03194893	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Rollover Study of Alectinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer: NCT03194893. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194893 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
143.	NCT02075840	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naive Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants: NCT02075840. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
144.	NCT05170204	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Therapies in Cohorts of Participants With Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT05170204. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170204 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
145.	NCT02074553	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Examining the Bioequivalence of 3 Alectinib (RO5424802) Test Formulations to a Reference Formulation of in Healthy Participants: NCT02074553. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02074553 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
146.	NCT03768063	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study: NCT03768063. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03768063 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

147.	NCT02023125	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study Investigating the Effect of Food and Esomeprazole on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of Alectinib (RO5424802) in Healthy Volunteers: NCT02023125. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02023125 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
148.	NCT01871805	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Alectinib (CH5424802/RO5424802) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT01871805. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01871805 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
149.	NCT01801111	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of Alectinib (RO5424802) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Mutation and Failed Crizotinib Treatment: NCT01801111. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801111 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
150.	NCT01940510	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of the Effect of Multiple Doses of Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of RO5424802: NCT01940510. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940510 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
151.	NCT01984229	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of the Effects of Posaconazole on Alectinib (RO5424802) Pharmacokinetics in Healthy Volunteers: NCT01984229. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01984229 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
152.	NCT03155009	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of the Efficacy and Safety of Alectinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: NCT03155009. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155009 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
153.	NCT01981005	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study of the Elimination, Pharmacokinetics, and Metabolism of RO5424802: NCT01981005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01981005 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
154.	NCT02838420	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. 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): NCT02838420. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02838420 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
155.	NCT03178552	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): NCT03178552. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552	A1

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178552 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
156.	NCT02604342	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. 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: NCT02604342. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604342 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
157.	NCT04764188	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. An Observational Study to Evaluate the Real-World Clinical Management and Outcomes of ALK-Positive Advanced NSCLC Participants Treated With Alectinib: NCT04764188. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04764188 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
158.	NCT02621047	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Alectinib: NCT02621047. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621047 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
159.	NCT03271554	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Treatment Registry of Alectinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in Korea: NCT03271554. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03271554 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
160.	NCT04589845	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Tumor-Agnostic Precision Immuno-Oncology and Somatic Targeting Rational for You (TAPISTRY) Platform Study: NCT04589845. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04589845 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
161.	NCT05081674	WHO ICTRP: Hospital Israelita Albert Einstein. Brazilian Lung Immunotherapy Study: NCT05081674. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081674 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
162.	NCT05296278	WHO ICTRP: Hunan Province Tumor Hospital. Efficacy and Biomarker Explanation of IBI-323 + Bevacizumab Plus Platinum Based Chemotherapy on ALK-Rearranged NSCLC: NCT05296278. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05296278 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
163.	NCT04997382	WHO ICTRP: Hunan Province Tumor Hospital. Immunochemotherapy or Chemotherapy in ALK-rearranged 5'-ALK NSCLC: NCT04997382. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04997382 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
164.	NCT05266846	WHO ICTRP: Hunan Province Tumor Hospital. Pembrolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy for ALK-rearranged NSCLC With Persistent 5'ALK: NCT05266846. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266846 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

165.	EUCTR2019-002230-37-FR	WHO ICTRP: IFCT. Study of lorlatinib in patients with Lung cancer characterized by a modification of a gene called ALK after after a first line treatment by brigatinib or alectinib: EUCTR2019-002230-37-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
166.	EUCTR2019-001828-36-DE	WHO ICTRP: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest. Advancing Brigatinib Properties in anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC) patients by deep phenotyping: EUCTR2019-001828-36-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001828-36 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
167.	NCT03779191	WHO ICTRP: Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. Alectinib in Combination With Bevacizumab in ALK Positive NSCLC: NCT03779191. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779191 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
168.	NCT05713006	WHO ICTRP: Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. Alectinib Pharmacokinetic in Patients With NSCLC: NCT05713006. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05713006 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
169.	JPRN-UMIN000038934	WHO ICTRP: Japanese Foundation for Cancer Research / CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Multi center observational study of resistance mechanisms to alectinib in patients with ALK-rearranged, unresectable, locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: JPRN-UMIN000038934. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000044395 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
170.	NCT05987644	WHO ICTRP: Joshua Palmer. Delayed or Upfront Brain Radiotherapy in Treatment naïve Lung Cancer Patients With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Brain Metastases and ALK rEarrangements: NCT05987644. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05987644 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
171.	NCT05724004	WHO ICTRP: Karolinska University Hospital. Alectinib Followed by Concomitant Consolidation Radiation Therapy in Advanced NSCLC With ALK-rearrangement (A-SAB): NCT05724004. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05724004 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
172.	JPRN-UMIN000017806	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu, Japan. Additional analysis of Phase II safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC: JPRN-UMIN000017806. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020634 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
173.	JPRN-UMIN000015094	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu, Japan. PhaseII safety and efficacy study of alectinib in poor performance status patients with ALK positive, advanced NSCLC: JPRN-	A5

		UMIN000015094. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000017561 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
174.	JPRN-UMIN000035853	WHO ICTRP: Lung Oncology Group in Kyushu, Japan. Retrospective study of alectinib on long-term prognosis in poor performance status patients with ALK positive, advanced/recurrent NSCLC: JPRN-UMIN000035853. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040841 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
175.	NCT03202940	WHO ICTRP: Massachusetts General Hospital. A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC: NCT03202940. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03202940 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
176.	NCT02521051	WHO ICTRP: Massachusetts General Hospital. Phase I/II Trial of Alectinib and Bevacizumab in Patients With Advanced, Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-Small Cell Lung Cancer: NCT02521051. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02521051 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
177.	JPRN-jRCT2091220364	WHO ICTRP: National Cancer Center Hospital. Clinical Trial of Alectinib in Patients with ALK positive rare cancer: JPRN-jRCT2091220364. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2091220364 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
178.	NCT03737994	WHO ICTRP: National Cancer Institute (NCI). Targeted Treatment for ALK Positive Patients Who Have Previously Been Treated for Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: NCT03737994. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03737994 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
179.	JPRN-UMIN000016991	WHO ICTRP: National Hospital Organization Nagoya Medical Center Hirokazu Nagai St.Marianna University School of Medicine Hospital Tetsuya Mori National Hospital Organization Kyusyu cancer center Che Irusun. Phase II trial (Investigator-initiated clinical trial) of CH5424802 in patients with relapsed or refractory ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: JPRN-UMIN000016991. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019718 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
180.	EUCTR2015-004398-33-NL	WHO ICTRP: Netherlands Cancer Institute. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs: EUCTR2015-004398-33-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

181.	JPRN-UMIN000017828	WHO ICTRP: Niigata Lung Cancer Treatment Group. Phase II trial of the addition of bevacizumab to alectinib beyond progressive disease in ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: JPRN-UMIN000017828. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020652 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
182.	JPRN-UMIN000035180	WHO ICTRP: Niigata University. Biomarker analysis for alectinib and bevacizumab in ALK-positive NSCLC: JPRN-UMIN000035180. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040096 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
183.	NCT02450903	WHO ICTRP: Novartis Pharmaceuticals. LDK378 in Patients With ALK Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib: NCT02450903. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02450903 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
184.	NCT05238831	WHO ICTRP: OHSU Knight Cancer Institute. SMMART Adaptive Clinical Treatment (ACT) Trial: NCT05238831. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05238831 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
185.	JPRN-UMIN000015984	WHO ICTRP: Okayama Lung Cancer Study Group. Efficacy of crizotinib in alectinib-refractory patients with NSCLC harboring EML4-ALK; phaseII trial (OLCSG1405): JPRN-UMIN000015984. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018474 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
186.	EUCTR2020-003395-41-NO	WHO ICTRP: Oslo University Hospital. Ex vivo drug sensitivity in metastatic colorectal cancer: EUCTR2020-003395-41-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003395-41 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
187.	EUCTR2020-004414-35-NO	WHO ICTRP: Oslo University Hospital. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway: EUCTR2020-004414-35-NO. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
188.	NCT05725200	WHO ICTRP: Oslo University Hospital. Study to Investigate Outcome of Individualized Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: NCT05725200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05725200 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
189.	NCT05834348	WHO ICTRP: Pfizer. A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway: NCT05834348. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05834348 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
190.	NCT04351334	WHO ICTRP: Pfizer. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Post-alectinib Treatment Patterns: NCT04351334. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351334 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

		https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351334 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
191.	NCT04647110	WHO ICTRP: Pfizer. Real-world Therapy of ALK-positive NSCLC in Sweden: the Sequencing of ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Drugs and Their Therapeutic Outcomes Based on Data From National Registers: NCT04647110. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04647110 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
192.	NCT04979988	WHO ICTRP: Pfizer. Study to Evaluate Clinical Real World Outcomes of Lorlatinib After Alectinib in ALK-Positive NSCLC Japanese Patients: NCT04979988. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04979988 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
193.	JPRN-UMIN000036255	WHO ICTRP: Respiratory Center, Matsusaka Municipal Hospital. The Efficacy and Safety of Alectinib in Clinical Practice ; Comparison to Crizotinib, in A Multicenter Retrospective Study: JPRN-UMIN000036255. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024872 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
194.	EUCTR2019-004771-40-DK	WHO ICTRP: Rigshospitalet. ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling: EUCTR2019-004771-40-DK. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
195.	EUCTR2017-000076-28-ES	WHO ICTRP: Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening trial): EUCTR2017-000076-28-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
196.	EUCTR2017-000207-24-ES	WHO ICTRP: Roche Farma S.A.U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd. A Rollover Study of Alectinib in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive or Rearranged During Transfection (RET)-Positive Cancer: EUCTR2017-000207-24-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
197.	NL-OMON53740	WHO ICTRP: Roche Nederland B.V. A PHASE I-III, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE THERAPIES IN COHORTS OF PATIENTS SELECTED ACCORDING TO BIOMARKER STATUS, WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE, STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER: NL-OMON53740. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53740 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1

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

198.	EUCTR2016-003924-22-FR	WHO ICTRP: ROCHE SAS. A trial of alectinib for treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: EUCTR2016-003924-22-FR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003924-22 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
199.	NCT05525858	WHO ICTRP: Seoul National University Bundang Hospital. KPMNG Study of MOlecular Profiling Guided Therapy Based on Genomic Alterations in Advanced Solid Tumors II: NCT05525858. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05525858 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
200.	JPRN-UMIN000043994	WHO ICTRP: Showa University school of medicine. Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: systematic review and network meta-analysis: JPRN-UMIN000043994. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050243 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
201.	JPRN-UMIN000036861	WHO ICTRP: Showa University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Respiratory Medicine and Allergology,. Comparative efficacy of brigatinib and alectinib in ALK-rearrangement advanced non-small cell lung cancer with central nervous system metastasis: a network meta-analysis of phase3 randomized trials: JPRN-UMIN000036861. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000041992 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
202.	NCT03596866	WHO ICTRP: Takeda. A Study of Brigatinib Compared to Alectinib in Adults With Non-Small-Cell Lung Cancer: NCT03596866. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596866 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
203.	NCT03546894	WHO ICTRP: Takeda. A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors: NCT03546894. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546894 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
204.	JPRN-jRCT2080224831	WHO ICTRP: Takeda Pharmaceutical Company Limited. A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib (ALTA-2): JPRN-jRCT2080224831. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080224831 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
205.	CTRI/2022/01/039501	WHO ICTRP: Tata Memorial Hospital. A study to compare tyrosine kinase inhibitor versus tyrosine kinase inhibitor with intrathecal methotrexate in lung cancer patients with brain metastasis: CTRI/2022/01/039501. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=63392 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1

206.	NCT05710133	WHO ICTRP: The Netherlands Cancer Institute. The Food-effect on Alectinib Pharmacokinetics: NCT05710133. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05710133 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
207.	ChiCTR2300070038	WHO ICTRP: The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University. Efficacy of alectinib combined with carbamazepine in the treatment of symptomatic epilepsy in patients with EGFR mutant lung cancer with meningeal metastases by intrathecal injection of pemetrexed: ChiCTR2300070038. URL: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=194373 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
208.	NCT04341181	WHO ICTRP: Ulrik Lassen. ProTarget - A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Cancer Treatment Based on Genomic Profiling: NCT04341181. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341181 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
209.	NL-OMON52135	WHO ICTRP: Universitair Medisch Centrum Groningen. Standard dose alectinib versus Therapeutic Drug Monitoring guided alectinib dosing: NL-OMON52135. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52135 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
210.	NCT02314481	WHO ICTRP: University College, London. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity: NCT02314481. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314481 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
211.	NCT03158389	WHO ICTRP: University Hospital Heidelberg. NCT Neuro Master Match - N ² M ² (NOA-20): NCT03158389. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03158389 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
212.	NCT05525338	WHO ICTRP: University Medical Center Groningen. Comparison of Standard Dose Alectinib to Alectinib in Adjusted Dose Based on Alectinib Bloodlevels: NCT05525338. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05525338 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
213.	NL-OMON24311	WHO ICTRP: University Medical Center Groningen. Standard dose alectinib versus Therapeutic Drug Monitoring guided alectinib dosing: NL-OMON24311. URL: https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24311 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
214.	ACTRN12621000312842	WHO ICTRP: University of Sydney. Cancer Molecular Screening and Therapeutics (MoST) Program and ASPiRATION subprogram, Addendum 14 – substudy 32: Alectinib: ACTRN12621000312842. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12621000312842.aspx [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
215.	JPRN-UMIN000028605	WHO ICTRP: West Japan Oncology Group. A retrospective study for ALK positive Lung Cancer - The Clinical Benefits of Sequential Therapy using Crizotinib followed by Alectinib in Clinical Practice: A Multicenter Retrospective Study. - (WJOG9516L): JPRN-UMIN000028605. URL: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-	A5

		bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032727 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
216.	EUCTR2022-003275-42-NL	WHO ICTRP. The influence of different Diets on ALECTinib exposure in lung cancer patients; the DIALECT study: EUCTR2022-003275-42-NL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003275-42 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
EUCTR			
217.	2019-003296-19	EudraCT: Affimed GmbH. A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of AFM24 in Patients with Advanced Solid Cancers: 2019-003296-19, AFM24-101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
218.	2018-001957-29	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3 Randomized Open-label Study of Brigatinib (ALUNBRIGTM) Versus Alectinib (ALECENSA®) in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive on–Small-Cell Lung Cancer Patients Who Have Progressed: 2018-001957-29, Brigatinib-3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001957-29 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
219.	2018-000635-27	EudraCT: ARIAD Pharmaceuticals, Inc. Brigatinib in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib: 2018-000635-27, 2002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000635-27 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
220.	2018-003974-29	EudraCT: AstraZeneca AB. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy: 2018-003974-29, D6186C00001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
221.	2019-000727-41	EudraCT: Centre François Baclesse. A multicentre phase II, open-label, non-randomized study evaluating Platinum-Pemetrexed-Atezolizumab (□ Bevacizumab) for patients with stage IIIB/IV non-squamous non-small cell lung cancer with EGF: 2019-000727-41, GFPC062018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
222.	2019-001316-38	EudraCT: Department of Oncology, Herlev University Hospital. A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma: 2019-001316-38, UR1909. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5

223.	2017-002063-17	EudraCT: ETOP (European Thoracic Oncology Platform). A single arm phase II trial evaluating the activity of alectinib for the treatment of pretreated RET-rearranged advanced NSCLC: 2017-002063-17, ETOP12-17. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002063-17 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
224.	2022-003275-42	EudraCT. The influence of different DIets on ALECTinib pharmacokinetics in NSCLC patients; the DIALECT study: 2022-003275-42, MEC-2021-0478. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003275-42 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
225.	2019-003862-41	EudraCT: European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Activity of Lorlatinib based on ALK resistance mutations on blood in ALK positive NSCLC patients previously treated with 2nd generation ALK inhibitor: 2019-003862-41, EORTC1825LCG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003862-41 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
226.	2017-001409-34	EudraCT: F. Hoffman-La Roche Ltd. A PHASE III/IV, SINGLE ARM, MULTICENTER STUDY OF ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) TO INVESTIGATE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY IN PREVIOUSLY-TREATED PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL C: 2017-001409-34, MO39171. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
227.	2021-002352-36	EudraCT: F. Hoffmann La Roche Ltd. A PHASE II, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM DECENTRALIZED HOME-BASED APPROACH STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ALK-POSITIVE SOLID TUMORS: 2021-002352-36, BO41929. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002352-36 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
228.	2021-004149-19	EudraCT: F. Hoffmann La Roche Ltd. A PHASE I-III, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE THERAPIES IN COHORTS OF PATIENTS SELECTED ACCORDING TO BIOMARKER STATUS, WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE, STAGE I: 2021-004149-19, BO42777. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004149-19 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
229.	2020-004239-25	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE I/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF ALECTINIB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ALK FUSION POSITIVE SOLID OR CNS TUMORS FOR WHOM PRIOR TREA: 2020-004239-25, GO42286. URL:	A5

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004239-25 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
230.	2017-003040-20	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth: 2017-003040-20, MX39795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
231.	2018-003352-20	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B): 2018-003352-20, BO40729. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
232.	2013-004133-33	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS CRIZOTINIB IN TREATMENT NAÏVE ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER: 2013-004133-33, BO28984. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004133-33 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
233.	2015-000634-29	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2015-000634-29, MO29750. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
234.	2020-001847-16	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. TUMOR-AGNOSTIC PRECISION IMMUNOONCOLOGY AND SOMATIC TARGETING RATIONAL FOR YOU (TAPISTRY) PHASE II PLATFORM TRIAL: 2020-001847-16, BO41932. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001847-16 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
235.	2012-004455-36	EudraCT: F.Hoffmann-La Roche Ltd. 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: 2012-004455-36, NP28673. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004455-36 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
236.	2018-002190-21	EudraCT: Fondazione per la Medicina Personalizzata. The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy: 2018-002190-21, MAR-BAS-18-005. URL:	A1

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002190-21 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
237.	2019-003192-18	EudraCT: German Cancer Research Center. Continuous ReAssessment with Flexible ExTension in Rare Malignancies – CRAFT: The NCT PMO-1602 Phase II Trial: 2019-003192-18, NCT-PMO-1602. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003192-18 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
238.	2020-003432-25	EudraCT: GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC). Phase II, open-label, single-arm, multicenter study to assess the activity and safety of ALectinib as NEO-adjuvant therapy in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) locally advanc: 2020-003432-25, GOIRC-01-2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003432-25 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
239.	2021-000689-14	EudraCT: Helsinki University Hospital. The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile: 2021-000689-14, FINPROVE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000689-14 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
240.	2019-002230-37	EudraCT: IFCT. A phase II non-randomized, single group assignment, open-label, multicenter study of efficacy and safety of IORlatinib (PF-06463922) monotherapy after failure of first-line second-generation ALK ki: 2019-002230-37, IFCT-1902. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002230-37 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
241.	2019-001828-36	EudraCT: Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH am Krankenhaus Nordwest. Advancing Brigatinib Properties in anaplastic lymphoma kinase positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC) patients by deep phenotyping: 2019-001828-36, ABP-2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001828-36 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
242.	2022-000122-21	EudraCT: Nuvalent, Inc. A Phase 1/2 Study of the Selective Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor NVL-655 in Patients with Advanced NSCLC and Other Solid Tumors (ALKOVE-1): 2022-000122-21, NVL-655-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000122-21 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
243.	2020-003395-41	EudraCT: Oslo University Hospital. An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived o: 2020-003395-41, EVIDENT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5

		search/search?query=eudract_number:2020-003395-41 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
244.	2020-004414-35	EudraCT: Oslo University Hospital. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway: 2020-004414-35, IMPRESSNorway. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004414-35 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
245.	2019-002504-41	EudraCT: Pfizer Inc. Single-Arm Study of Lorlatinib in Participants with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Whose Disease Progressed After One Prior Second-Generation ALK Tyros: 2019-002504-41, B7461027. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002504-41 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
246.	2019-004771-40	EudraCT: Rigshospitalet. ProTarget A Danish Nationwide Clinical Trial on Targeted Anti-Cancer Treatment based on Genomic Profiling: 2019-004771-40, ML41742. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004771-40 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
247.	2017-000076-28	EudraCT: Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo. A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN: 2017-000076-28, BO29554. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A1
248.	2017-000207-24	EudraCT: Roche Farma S.A.U. que realiza el ensayo en España y que actúa como representante de F.Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, INTERNATIONAL, ROLLOVER STUDY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE (ALK)-POSITIVE OR REARRANGED DURING TRANSFECTION (RET)-POSITIVE CANCER: 2017-000207-24, BO39694. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000207-24 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
249.	2016-003924-22	EudraCT: ROCHE SAS. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE-ARM, PHASE II STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ALK-REARRANGED NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER DISEASE PROGRESSION ON PRIOR A: 2016-003924-22, ML39349. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003924-22 [aufgerufen am: 06.05.2024]	A5
250.	2020-001737-13	EudraCT: University Medical Center Groningen. Standard dose alectinib versus Therapeutic Drug Monitoring guided alectinib dosing: 2020-001737-13, 202000251. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

		search/search?query=eudract_number:2020-001737-13 [aufgerufen am: 06.05.2024]	
--	--	---	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALINA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	<p>Fragestellung</p> <p>Die Studie ALINA ist eine offene, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Alectinib-Behandlung im Vergleich zu adjuvanter platinbasierter Chemotherapie bei Patienten mit Anaplastische Lymphomkinase (ALK, Anaplastic Lymphoma Kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion.</p> <p>Zielkriterien</p> <p><u>Primäres Zielkriterium für die Wirksamkeit:</u></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion anhand des primären Endpunktes krankheitsfreies Überleben (DFS, Disease-Free Survival), beurteilt durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Sekundäres Zielkriterium zur Wirksamkeit:</u></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion anhand des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben (OS, Overall Survival).</p> <p><u>Explorative Zielkriterien zur Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS-Raten für Patienten im Alectinib-Arm im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm. • Effekte demografischer und prognostischer Merkmale zu Baseline auf die Dauer des DFS bei Patienten im Alectinib-Arm im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm. • Lokalisation des ersten dokumentierten Rezidivs oder einer neuen NSCLC-Primärerkrankung bei Patienten im Alectinib-Arm im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm. <p><u>Sicherheitszielkriterien:</u></p> <p>Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Alectinib im Vergleich zu einer Platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion.</p> <p><u>Pharmakokinetische Zielkriterien (nur Alectinib-Arm):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Alectinib und seinem(n) Hauptmetaboliten bei Patienten mit ALK-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nur an japanischen Standorten: Charakterisierung der Pharmakokinetik von Alectinib und seinem(n) Hauptmetaboliten bei japanischen Patienten. <p><u>Explorative Biomarker</u></p> <p>Untersuchung molekularer Resistenzmechanismen gegen Alectinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA nach vollständiger Tumorresektion.</p> <p><u>Explorative Patientenberichtete Endpunkte (PRO, Patient-Reported Outcomes)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dokumentation der Auswirkungen von Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie auf die Lebensqualität und die Funktionen des täglichen Lebens der Patienten. Dokumentation von Nutzwerten zur Verwendung in ökonomischen Modellen. <p>Statistische Hypothese</p> <p>Die Nullhypothese (H₀) und die Alternativhypothese (H_A) für das DFS wurden in jeder Population (Stadium II-IIIa-Subpopulation und ITT-Population) in Form der DFS-Überlebensfunktion (SDF, Survival Distribution Function) im Alectinib-Arm bzw. der SDF im Kontrollarm formuliert:</p> <p>H₀: SDF (Alectinib) \neq SDF (Chemotherapie)</p> <p>versus</p> <p>H_A: SDF (Alectinib) \neq SDF (Chemotherapie)</p> <p>Das Hazard Ratio (HR) in der Stadium II-IIIa-Subpopulation wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells einschließlich eines 95 %-Konfidenzintervalls (KI) mit der Ethnizität als Stratifikationsfaktor geschätzt. Für die Intend to Treat (ITT)- Population wurden alle für die Randomisierung festgelegten Stratifikationsfaktoren für das stratifizierte Cox-Regressionsmodell verwendet. Strata mit weniger als 20 Patienten wurden für die Analyse im stratifizierten Cox-Regressionsmodell gepoolt. Das unstratifizierte HR wurde ebenfalls dargestellt. Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung des medianen DFS für jeden Behandlungsarm angewendet, und Kaplan-Meier-Kurven wurde erstellt, um den Unterschied zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm visuell darzustellen.</p> <p>Das 95 %-KI wurde für das mediane DFS anhand der Brookmeyer-Crowley-Methode für jeden Behandlungsarm ermittelt. Darüber hinaus wurden die Auswirkungen des Lost to Follow-up auf das DFS in Abhängigkeit von der Anzahl der Lost to Follow-up-Patienten bewertet. Waren in einem der beiden Behandlungsarme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		mehr als 5 % der Patienten Lost-to-follow-up-für DFS, wurde eine Sensitivitätsanalyse ("Worst-Case"-Analyse) durchgeführt, bei der Lost to Follow-up Patienten als Patienten mit einem Rezidiv zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung betrachtet wurden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie ALINA ist eine global durchgeführte, multizentrische, offene, randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib im Vergleich mit einer platinbasierten Chemotherapie als adjuvante Therapie bei mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumoren ≥ 4 cm) – IIIA (gemäß Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Staging-System, 7. Auflage) nach vollständiger Tumorresektion. Die Bewertung erfolgte anhand des primären Endpunkts DFS, beurteilt durch den Prüfarzt (Investigator [INV]-DFS), und des sekundären Endpunkts OS.</p> <p>Diese Studie wurde an 113 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt. Die zentrale Randomisierung erfolgte über ein interaktives Sprach-/Web-Response-System (IxRS, Interactive Voice/ Web Response System).</p> <p>Randomisierte Patienten wurden stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (Stadium IB [Tumor ≥ 4 cm] vs. Stadium II vs. Stadium IIIA). • Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch). <p>Patienten mit vollständig reseziertem (negative Ränder), histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB – IIIA (gemäß UICC/AJCC 7. Auflage) mit dokumentierter ALK-positiver Erkrankung, die mit einem von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen und von der Conformité Européenne (CE) gekennzeichneten Test untersucht wurden und alle erforderlichen Zulassungskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Patienten im Interventions-Arm erhielten zweimal täglich (BID, Bis in die) oral 600 mg Alectinib. Die Patienten im Kontrollarm erhielten eine der im Protokoll festgelegten platinbasierten Chemotherapien. Bei Unverträglichkeit einer Cisplatinbasierten Therapie wurde Carboplatin anstelle von Cisplatin verabreicht.</p> <p>Die Studienmedikation (Alectinib oder platinbasierte Chemotherapie) wurde bis zum Ende des Behandlungszeitraums (24 Monate für Alectinib und 12 Wochen für die platinbasierte Chemotherapie), bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Tod verabreicht, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die die Studienbehandlung abgeschlossen oder die Behandlung vor dem Wiederauftreten der Erkrankung (z. B. aufgrund inakzeptabler Toxizität) abbrechen, wurden bis zum Wiederauftreten der Erkrankung weiter beobachtet. Die Datenerfassung wurde für jeden Patienten bis zum Tod oder bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>zum Abschluss der Studie fortgesetzt, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Nach dem Wiederauftreten der Erkrankung wurden die Patienten nach dem Ermessen des Prüfarztes entsprechend der lokalen klinischen Praxis weiterbehandelt.</p> <p>Ein Wechsel zwischen den beiden Armen (Cross-over) war nicht erlaubt.</p> <div data-bbox="678 571 1388 779" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <pre> graph LR A["Patienten mit ALK-positivem NSCLC im Stadium IB (Tumor ≥ 4 cm) - IIIA* nach vollständiger Resektion"] --> B["Randomisierung** 1:1"] B --> C["Alectinib 600mg BID 24 Monate"] B --> D["Platinbasierte Chemotherapie 4 Zyklen (12 Wochen)"] C --> E["Rezidiv"] D --> F["Rezidiv"] E --> G["Survival Follow-up (Weiterbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes)"] F --> G </pre> </div> <p>Abbildung: Studiendesign der Studie ALINA</p> <p>ALK = Anaplastische Lymphomkinase positiv; BID = zweimal täglich; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status); Inv. = Prüfarzt; NSCLC = Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom; R1:1 = 1:1 Randomisierung.</p>
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Die erste Version des Protokolls wurde am 05. Februar 2018 veröffentlicht. Danach wurde das Protokoll insgesamt 6-mal geändert.</p> <p><u>Protokollversion 1 - 05. Februar 2018</u> Originalprotokoll</p> <p><u>Protokollversion 2 (EU) - 10. April 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Conformité Européenne (CE)-Zeichen wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass zur Überprüfung der ALK-Positivität ein CE-gekennzeichneter Test verwendet wurde und somit die Anforderungen für In-vitro-Diagnostika erfüllt wurden. • Die Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) und der European Society for Medical Onkologie (ESMO) wurden als Referenz für die Dauer der im Protokoll spezifizierten Chemotherapie referenziert. • Zur Angleichung an die Fachinformation von Alectinib wurden die Ausschlusskriterien aktualisiert, um Patienten mit Galaktoseintoleranz, einem angeborenem Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption einzuschließen. <p><u>Protokollversion 3 - 23. April 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die postoperative Strahlentherapie (PORT) wurde als Behandlungsoption aus dem Protokoll gestrichen, und es wurde ein Ausschlusskriterium hinzugefügt, um alle Patienten mit einer Erkrankung im Stadium IIIA N2 auszuschließen, die nach Ansicht des Prüfarztes eine PORT erhalten sollten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokollversion 1 ließ eine PORT nach Abschluss der randomisierten Behandlung (4 Zyklen Chemotherapie oder 2 Jahre Alectinib-Behandlung) für Patienten mit Erkrankung im Stadium IIIA N2 zu. Die PORT wurde als Behandlungsoption gestrichen, um sicherzustellen, dass ein Behandlungsgleichgewicht zwischen den beiden Armen gewährt bleibt, ohne das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Alectinib zu beeinträchtigen. Damit wurde den Bedenken der US-Arzneimittelbehörde FDA hinsichtlich der klinischen Relevanz einer Anwendung der PORT zwei Jahre nach der Resektion Rechnung getragen. • Richtlinien für Labortests und die Nachbeobachtung von Patienten im Alectinib-Arm mit Anämie wurden hinzugefügt, um eine weitere Charakterisierung der Arten von Anämien zu ermöglichen. • Fälle mit der berichteten Bezeichnung "hämolytische Anämie" wurden im Anschluss an die Markteinführung gemeldet. Eine endgültige Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen hämolytischer Anämie und der Behandlung mit Alectinib war bisher nicht möglich, da in diesen Fällen nur unzureichende Informationen zur Verfügung standen, einschließlich fehlender bestätigender Labordaten und des Vorliegens mehrerer beitragender Faktoren. Um besser zu verstehen, ob Anämie mit Hämolyse bei Patienten, die mit Alectinib behandelt werden, in Zusammenhang steht, wurde in der Studie eine systematische Überwachung spezifischer Laborparameter auf hämolytische Anämie bei Patienten eingeführt, die mit Alectinib behandelt werden und bei denen eine Anämie (Grad 2 oder höher) auftritt. <p><u>Protokollversion 4 - 08. November 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Kriterien zur Probenentnahme zur Pharmakokinetik bei japanischen Patienten. • Die Visite zum Ende der Studienbehandlung eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation wurde gestrichen. Die Visite zum Ende der Behandlung war überflüssig, da sie sich häufig aufgrund der festgelegten Untersuchungen zur Sicherheit und zum Krankheitsstatus mit den regelmäßigen klinischen Besuchen überschneidet. • Die Definition des Begriffs "Frauen im gebärfähigen Alter" wurde geändert, um sie an die Mustervorlage anzupassen. • Klarstellung der Anforderungen an die Art der Probenahme und die Zeitpunkte für Schwangerschaftstests während des Screenings und vor der ersten Dosis der Behandlung mit der Studienmedikation. • Klarstellung der Definition einer aktiven Hepatitis-Virusinfektion, um den Einschluss von Patienten mit einer früheren und inaktiven Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virusinfektion zu ermöglichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung des Abschnitts „Verbotene Therapien“, um sowohl den Alectinib- als auch den Chemotherapie-Arm einzuschließen. • Der Abschnitt „Verbotene Therapien“ wurde geändert, um klarzustellen, dass Probenecid nur für Patienten verboten ist, die eine Chemotherapie mit Pemetrexed erhalten. • Entfernung der Formulierungen zur Bindung an Gallensäuren und zu Mutterkornderivaten aus dem Abschnitt "Verbotene Therapien", da Alectinib nicht von Gallensäure-bindenden Arzneimitteln beeinträchtigt wird. Obwohl Mutterkornderivate empfindliche CYP3A4-Substrate sind, zeigte eine Wechselwirkungsstudie mit Midazolam (einem Substrat für CYP3A4) keine Auswirkungen auf die Exposition von Midazolam. Die ursprüngliche Aufnahme dieser Formulierung war ein Versehen. • Die Angaben zu Computertomografie und Magnetresonanztomografie wurden klarer formuliert und es wurde erlaubt, dass Scans, die als Teil der Standardversorgung erhoben wurden, für die Aufnahme in die Studie in Betracht gezogen werden können. • Das Zeitfenster für die Entnahme von Tumorproben bei Wiederauftreten der Erkrankung wurde von 28 auf 30 Tage erhöht, um es an den Schedule of Activities anzupassen • Klarstellung, dass die Entnahme von Plasma- und Gewebeprobe zur Biomarkerbestimmung in Übereinstimmung mit dem vom Unabhängigen Prüfausschuss (IRB, Institutional review board) bzw. der Ethikkommission genehmigten Einwilligungensformular und den geltenden Gesetzen erfolgte. • Die Erhebung der Fragebögen zu den PRO wurde aktualisiert, um die Fortsetzung der Bewertung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder für maximal 96 Wochen zu ermöglichen, je nachdem, was zuerst eintrat. Dies erfolgte durch Streichen der Möglichkeit eines Abbruchs aufgrund inakzeptabler Toxizität. Die Erhebung der PROs bei Studienabbruch wurde aktualisiert und erfolgt nun nur noch beim Safety Follow Up. • Klarstellung beim Umgang mit biologischen Proben bezüglich deren Entsorgung oder der Beseitigung einer Verbindung zum Patienten nach Rückzug der Einwilligung durch den Patienten. • Der Zeitpunkt für die letzte Dosis der Studienmedikation im Chemotherapie-Arm wurde in "Ende des letzten Chemotherapiezyklus" geändert, um zu vermeiden, dass die Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger untersucht werden als die Patienten im Alectinib-Arm. Darüber hinaus wurde das Safety Follow Up wie folgt präzisiert: statt "28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation" auf "28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis und 28 Tage nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus".

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Alectinib-Dosierungen unter 300 mg (zweimal täglich) nicht zulässig waren. Es wurde eine Tabelle mit einem Zeitplan für die Dosisänderung aufgenommen. • Text und Tabellen wurden entfernt, um die Behandlungsrichtlinien für die Studienmedikation Vinorelbin, Gemcitabin, Pemetrexed, Cisplatin und Carboplatin zu vereinfachen. • Anpassung von Tabelle 8 an das aktuelle Sicherheitsprofil und die Fachinformation von Alectinib. • Anpassung des Abschnitts zu Medikationsfehlern, einer Überdosierung, eines Arzneimittelmisbrauchs oder eines Drogenmisbrauchs. • Der Abschnitt zu Schwangerschaftsabbrüchen wurde aktualisiert und an das aktuelle Musterdokument angepasst. Es wurde präzisiert, dass therapeutische oder freiwillige Schwangerschaftsabbrüche, die aus anderen Gründen als der embryofötalen Toxizität durchgeführt werden, nicht als unerwünschtes Ereignis galten. • Die Reference Safety Information (RSI) wurden für zentral zugelassene Arzneimittel aktualisiert: die USPI für Gemcitabin und Vinorelbin, die Fachinformation für Pemetrexed (Europäische Union); die jeweilige Fachinformation für Cisplatin und Carboplatin (Vereinigtes Königreich). • Die Dauer der Aufbewahrung von Aufzeichnungen durch den Prüfarzt wurde mit der Einwilligungserklärung in Einklang gebracht, die Dauer der Aufbewahrung von Aufzeichnungen durch den Sponsor wurde hinzugefügt. • Anpassungen im Abschnitt zur Einhaltung von Gesetzen und Vorschriften bezüglich Plasma- und Gewebeproben für Biomarker • Anpassungen des Abschnitts zum Management der Studienqualität, um ihn an das aktuelle Musterdokument anzupassen. <p><u>Protokollversion 5 - 26. November 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Formulierung zum Dosismanagement von Alectinib-bezogenen Dysgeusie wurde wieder aufgenommen. Die ursprüngliche Streichung war ein Fehler. • Die gestrichenen Leitlinien für die Behandlung von Nebenwirkungen bei Hauterkrankungen (z. B. Phototoxizität, Hautausschlag), Sehstörungen, Ödemen, Nebenwirkungen bei abnormaler Nierenfunktion, schwerer Myalgie und CPK-Erhöhungen sowie Anämie wurden wieder hinzugefügt. Die ursprüngliche Streichung dieser Inhalte war ein Fehler. <p><u>Protokollversion 6 - 10 März 2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die jüngsten Fortschritte einer adjuvanten Osimertinib-Behandlung von epidermalemem Wachstumsfaktor-Rezeptor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>(EGFR)-positivem NSCLC im Frühstadium wurden in die Rationale zum Studiendesign aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Begriff "antineoplastische Therapie" wurde in den Abschnitten "Vorherige Krebsbehandlung") und "Verbotene Therapien" von "Chemotherapie" in "Anti-Krebs-Therapie" geändert, da eine Chemotherapie nur eine Form der systemischen Anti-Krebs-Therapie darstellt. • Der Zeitpunkt der finalen Analyse zum Survival-Follow-up wurde klarer formuliert. Die finale Analyse zum Survival-Follow-up wurde etwa 5 Jahre nach Aufnahme des letzten Patienten durchgeführt. • Der Patient musste seine tägliche Dosisaufnahme und den Zeitpunkt der Verabreichung in ein Patientendosierungstagebuch eintragen, um die Gabe der Alectinib-Dosis besser zu erfassen. • Die vorher geltenden Beschränkungen für Besuche der mobilen Pflegekräfte bei Patienten im Alectinib-Arm in den Wochen 2, 6 und 10 wurden aufgehoben, um Hausbesuche nach Baseline für beide Arme zu ermöglichen. Eine Beschreibung der Aktivitäten der mobilen Krankenpflege wurde im Text hinzugefügt. • Um das Vorhandensein von Knochenmetastasen bei Studienbeginn auszuschließen, sollten folgende Auffälligkeiten näher untersucht werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ In der radiologischen Bildgebung beobachtete Knochenläsion(en), ○ Laborparameter (einschließlich, aber nicht beschränkt auf alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase usw.), ○ klinische Anzeichen oder Symptome • Die Formulierung zum Abbruch der Studienbehandlung durch den Patienten und den Abbruch der Studie wurde angepasst, um den Prozess für den Prüfarzt klarer zu gestalten • Der Text zur hämolytischen Anämie wurde aktualisiert, um den neuesten Erkenntnissen zur Sicherheit Rechnung zu tragen. Hämolytische Anämie wurde als UE von Alectinib hinzugefügt. • Dosisanpassung für Patienten, bei denen UE unter Alectinib auftreten, wurde in den vorherigen Protokollversionen versehentlich in die Anleitung zur Änderung der Alectinib-Dosis aufgenommen. Dies wurde nun entfernt. • Der medizinische Monitor wurde geändert und die Kontaktinformationen wurden überarbeitet. <p><u>Protokollversion 7 - 16. Dezember 2021</u></p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um den Leitfaden zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Alectinib-Patienten zu aktualisieren. Die Änderungen des Protokolls werden im Folgenden mit einer Begründung für jede Änderung zusammengefasst:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Leitlinie zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten, die mit Alectinib behandelt werden, wurde aktualisiert. • Hämatologische Befunde aus Alectinib-Toxizitätsstudien an Tieren wurden in den Abschnitt aufgenommen, der die mit Alectinib verbundenen Risiken beschreibt. • Die Richtlinien zur Behandlung von Bradykardie bei Patienten, die mit Alectinib behandelt werden, wurden in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Alectinib aktualisiert. • Eine Nutzen-Risiko-Bewertung für Coronavirus- Krankheit-2019--(COVID-19, coronavirus disease 2019)-Infektionen und COVID-19-Impfstoffe wurde aufgenommen. • Der Text über die Sammlung von Röntgenbildern und die mögliche unabhängige Überprüfung durch eine Einrichtung zur Überprüfung von Röntgenbildern wurde hinzugefügt. • Alle Hinweise auf die Genehmigung der protokollspezifischen Kriterien oder Verfahren durch den medizinischen Monitor wurden aus dem Protokoll entfernt. Der medizinische Monitor konnte zur Beratung oder Klärung konsultiert werden, aber alle medizinischen Entscheidungen lagen in der Verantwortung des Prüfarztes. • Die Mindestanforderung an die Kreatinin-Clearance (CrCL) wurde präzisiert, wenn Pemetrexed zusammen mit Cisplatin verabreicht wurde. Aufgrund der dosisabhängigen und kumulativen Niereninsuffizienz musste die CrCl des Patienten vor der nächsten Verabreichung von Cisplatin ≥ 60 ml/min betragen. • Die Zubereitung von Vinorelbin mit einer Spritze wurde nach der Aktualisierung der United States Prescribing Information (USPI) aus dem Protokoll gestrichen, um die Gefahr einer unbeabsichtigten intrathekalen Verabreichung mit Todesfolge oder schwere neurologische Schäden zu verringern. • In der Anamnese und/oder im Abschnitt über die Begleitmedikation wurde Text zur Meldung einer COVID-19-Impfung hinzugefügt. • Klarstellung, dass der Patient, wenn er die Tumorbeurteilung abbricht, bis zum Auftreten eines Rezidivs bezüglich seines Krankheitsstatus kontaktiert wird, solange der Patient die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie nicht zurückgezogen hat. • Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Pemetrexed wurden im Einklang mit der aktualisierten Europäischen Union (EU)-SmPC aktualisiert. Dort wurden mehrere Tabellen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UE) in einer Tabelle zusammengefasst, die Daten aus den zulassungsrelevanten klinischen Studien und dem Zeitraum nach dem Inverkehrbringen enthält.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> Es wurde klargestellt, dass das Long Term Follow-Up (LTFU) nach dem ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung oder einem neuen primären NSCLC bis zum Tod, Lost to Follow-up oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor durchgeführt werden sollte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten mussten die folgenden Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unterschriebene Einwilligungserklärung Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Vollständige Resektion eines histologisch bestätigten NSCLC im Stadium Ib (Tumor \geq 4 cm) – IIIa (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) gemäß UICC/AJCC, 7. Auflage, mit negativen Rändern, 4-12 Wochen vor Studieneinschluss. <p>Folgende Resektionsarten waren zugelassen: Lobektomie, Sleeve-Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie.</p> <p>Eine Resektion durch Segmentektomie oder Keilresektion war nicht zulässig.</p> <p>Eine N3 Erkrankung war nicht zulässig.</p> <ul style="list-style-type: none"> Erfolgte präoperativ keine Mediastinoskopie, so wurde erwartet, dass wenigstens eine systematische Probenahme der mediastinalen Lymphknoten erfolgte. <p>Eine systematische Probenahme war definiert als die Entfernung von wenigstens einem repräsentativen Lymphknoten in festgelegten Ebenen.</p> <p>Die komplette mediastinale Lymphknotendisektion (MLND) wurde bevorzugt. Die MLND beinhaltete die Resektion aller Lymphknoten auf denselben Ebenen.</p> <p>Bei Patienten, die sich einer Thorakotomie auf der rechten Seite unterzogen hatten, war eine Probenahme oder MLND auf den Ebenen 4 und 7 erforderlich; sowie für eine linke Thorakotomie auf den Ebenen 5 und/oder 6 und 7.</p> <p>Ausnahmen waren in den folgenden Fällen erlaubt:</p> <p>Bei Patienten mit dokumentierter N2-Erkrankung auf einer Ebene (gemäß UICC/AJCC7. Auflage) mussten nicht alle Ebenen beprobt werden.</p> <p>Ergaben die Ergebnisse der präoperativen Staging-Bildgebung (Kontrast-Computertomografie [CT] und Positronen-Emissions-Tomografie [PET]) keinen Hinweis auf eine Erkrankung im Mediastinum, so wurde der Patient als geeignet angesehen, auch wenn die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Entnahme des N2-Knotens nicht gemäß der Entscheidung des Chirurgen durchgeführt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte ALK-positive Erkrankung gemäß einem von der FDA zugelassenen und CE-gekennzeichneten Test. • Eignung für eine platinbasierte Chemotherapie gemäß den lokalen Kennzeichnungen oder Richtlinien. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performancestatus Grad 0 oder 1 • Angemessene hämatologische Funktion, definiert durch folgende Laborparameter, die innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung ermittelt wurden: Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9 / L$⁹ Absolute Neutrophilenzahl (ANC, Absolute Neutrophil Count) $\geq 1500/\mu L$ Hämoglobin ≥ 9 g/dL • Angemessene Nierenfunktion, definiert durch folgende Laborparameter, die innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung ermittelt wurden: Serumkreatinin $\leq 1,5$ x obere Grenze der Norm (ULN, Upper Limit of Normal) und Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 60 mL/min • Für Frauen im gebärfähigen Alter: Einwilligung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung von hocheffektiven Methoden zur Kontrazeption mit einer Fehlerquote von < 1 % pro Jahr während des Behandlungszeitraums und für mindestens 90 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder gemäß den lokalen Kennzeichnungen oder Richtlinien für Chemotherapie. Eine Frau wurde als gebärfähig angesehen, wenn sie postmenarchisch war, noch nicht das postmenopausale Stadium erreicht hatte (≥ 12 zusammenhängende Monate Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und nicht aufgrund eines chirurgischen Eingriffs (d. h. Entfernung von Eierstöcken, Eileitern und/oder Gebärmutter) oder einer anderen vom Prüfarzt festgestellten Ursache (z. B. Müllersche Agenesie) dauerhaft unfruchtbar war. Beispiele für kontrazeptive Methoden mit einer Fehlerrate von < 1 % pro Jahr schließen bilaterale Tubenligatur, -Sterilisation des Mannes, bestimmungsgemäßer Gebrauch hormoneller Kontrazeptiva, die den Eisprung hemmen, Hormonfreisetzende Intrauterinpressare und Kupfer-Intrauterinpressare ein. Eine hormonelle Kontrazeption musste durch eine Barrieremethode ergänzt werden. Die Zuverlässigkeit sexueller Abstinenz sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie sowie den bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Zurückziehen waren keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor der Randomisierung (maximal -3 Tage) und innerhalb von 10 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen können. Die erste Dosis der Studienmedikation (Alectinib oder Chemotherapie) musste innerhalb von 7 Tagen nach der Randomisierung verabreicht werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Männer: Einwilligung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Anwendung von kontrazeptiven Methoden und Einwilligung zum Verzicht auf Samenspenden, wie unten definiert: Bei Partnerinnen im gebärfähigen Alter mussten Männer abstinent bleiben oder ein Kondom und eine zusätzliche kontrazeptive Methode verwenden, die zusammen zu einer Fehlerquote von < 1 % pro Jahr während des Behandlungszeitraums und für mindestens 90 Tage nach der letzten Dosis Alectinib oder gemäß den lokalen Kennzeichnungen oder Richtlinien für die Chemotherapie führen. Männer mussten während dieses Zeitraums auf eine Samenspende verzichten. <p>Bei schwangeren Partnerinnen mussten die Männer während der Behandlung und mindestens 90 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder gemäß den lokalen Kennzeichnungen oder Richtlinien für die Chemotherapie enthaltsam bleiben oder ein Kondom benutzen, um eine Exposition des Embryos zu vermeiden.</p> <p>Die Zuverlässigkeit der sexuellen Enthaltensamkeit sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Studie und der bevorzugten und üblichen Lebensweise des Patienten bewertet werden. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale oder Postovulationsmethoden) und Zurückziehen waren keine akzeptierten Methoden der Kontrazeption.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Visiten, Behandlungspläne, Labortests und andere Studienverfahren einzuhalten. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schwangere oder stillende Frauen oder solche, die beabsichtigten, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis von Alectinib oder gemäß den lokalen Kennzeichnungen oder Richtlinien für Chemotherapie schwanger zu werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige adjuvante Strahlentherapie bei NSCLC. Eine neoadjuvante Strahlentherapie war zulässig und musste mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung abgeschlossen sein. • Frühere Exposition gegenüber einer systemischen Krebstherapie. Eine Anti-Krebs-Therapie für ein frühes Stadium eines Malignoms mit kurativer Absicht war zulässig, sofern die letzte Dosis mehr als 5 Jahre vor der Aufnahme in die Studie verabreicht wurde. Der medizinische Monitor konnte konsultiert werden. • Frühere Exposition gegenüber ALK-Inhibitoren. • Patienten im Stadium IIIa N2, die nach Meinung des Prüfarztes eine PORT erhalten sollten, waren von der Studie ausgeschlossen. Eine postoperative Strahlentherapie war im Rahmen der Studie nicht zulässig. • Bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem Bestandteil des Studienmedikaments (Alectinib oder geplante Chemotherapie). Dazu gehörten unter anderem Patienten mit Galaktoseintoleranz, angeborenem Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption. • Andere bösartige Erkrankungen als NSCLC innerhalb von 5 Jahren vor Einschluss in die Studie, mit Ausnahme von kurativ behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, frühem Magen-Karzinom (GI, Gastrointestinal Cancer) durch endoskopische Resektion, In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses, duktalem Karzinom in situ, papillärem Schilddrüsenkrebs oder jeglichem geheiltem Krebs, bei dem davon ausgegangen wurde, dass er keinen Einfluss auf DFS oder OS für die aktuelle NSCLC-Erkrankung hatte. • Jede gastrointestinale Störung, die die Absorption oraler Medikamente beeinträchtigen konnte, wie z. B. das Malabsorptionssyndrom oder der Zustand nach einer großen Darmresektion. • Lebererkrankung, die durch eine der folgenden Eigenschaften gekennzeichnet war: Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\geq 3 \times$ ULN oder Beeinträchtigte Ausscheidungsfunktion oder synthetische Funktion oder andere Zustände einer dekompensierten Lebererkrankung wie Koagulopathie, hepatische Enzephalopathie, Hypoalbuminämie, Aszites oder Blutungen aus Ösophagusvarizen oder Aktive virale oder aktive autoimmune, alkoholische oder andere Arten von akuter Hepatitis.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Aktive virale Hepatitis B ist definiert als positives Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, Hepatitis B surface Antigen)-Test.</p> <p>Patienten mit einer früheren Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder einer bewältigten HBV-Infektion (Hepatitis-B-Kernantikörper [HBcAb] - HbcAb-positiv, aber negatives HBsAg) wurden als geeignet erachtet, wenn ein negativer HBV-DNA-Test vorlag.</p> <p>Patienten mit positivem Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörpern durften nur dann eingeschlossen werden, wenn die Polymerase Kettenreaktion (PCR, Polymerase Chain Reaction)-Untersuchung für HCV-Ribonukleinsäure (RNA, Ribonucleic Acid) negativ ausfiel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Japanische Patienten, die nur an der seriellen/intensiven PK-Probenahme teilnahmen: Verabreichung von starken/potenten Zytochrom P450 (CYP450, Cytochrome P450)-3A-Inhibitoren oder Induktoren innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Behandlung mit Alectinib bis Woche 3. • Jegliche Ausschlusskriterien auf der Grundlage der lokalen Kennzeichnung oder den Richtlinien für die Chemotherapie. • Patienten mit symptomatischer Bradykardie • Organtransplantation in der Vorgeschichte • Bekannte Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Positivität oder AIDS-bedingte Erkrankung. • Klinisch bedeutsame Begleiterkrankungen oder Zustände, die die Durchführung der Studie oder die Aufnahme von oralen Medikamenten beeinträchtigen konnten oder die nach Ansicht des Principal Investigators ein inakzeptables Risiko für die Patienten in der Studie dargestellt hätten. • Jegliche psychologische, familiäre, soziologische oder geografische Bedingung, die die Einhaltung der Anforderungen des Studienprotokolls und/oder der Nachbeobachtung behindern konnte; diese Bedingungen sollten mit dem Patienten vor Beginn der Studie besprochen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studien-durchführung	<p>Sponsor der Studie war F. Hoffmann-La Roche Ltd.</p> <p>Die Sicherheitsdaten wurden im Studienverlauf durch ein externes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (iDMC, Independent Data-Monitoring Committee) ausgewertet. Alle Zusammenfassungen und Analysen nach Behandlungsarm, die dem iDMC zur Prüfung vorgelegt wurden, wurden von einem externen, unabhängigen Datenkoordinierungszentrum erstellt. Die Mitglieder des iDMC waren nicht mit dem Sponsor verbunden und folgten einer Charta, in der ihre Aufgaben und Verantwortlichkeiten festgelegt wurden.</p> <p>Alle Ergebnisse dieser Überprüfungen, die sich auf die Durchführung der Studie auswirkten, wurden den Prüfarzten rechtzeitig mitgeteilt, damit diese das IRB bzw. die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Ethikkommission informieren konnte. Ein detaillierter Plan wurde in die iDMC-Charta aufgenommen.</p> <p>Die Studie wurde in 113 Zentren (Anzahl Zentren pro Land in Klammern) in 26 Ländern durchgeführt: Republik Korea 49 Patienten (8), China 45 Patienten (12), Japan 35 Patienten (18), Italien 15 Patienten (5), Russische Föderation 15 Patienten (7), Türkei 15 Patienten (8), Ukraine 11 Patienten (5), Polen 8 Patienten (5), Spanien 7 Patienten (6), Australien 6 Patienten (3), Frankreich 6 Patienten (4), Deutschland 6 Patienten (4), Taiwan 6 Patienten (5), Österreich 5 Patienten (1), Belarus 5 Patienten (3), Thailand 5 Patienten (2), U.S. 3 Patienten (3), Dänemark 2 Patienten (1), Großbritannien 2 Patienten (2), Griechenland 2 Patienten (2), Ungarn 2 Patienten (2), Israel 2 Patienten (2), Rumänien 2 Patienten (2), Bosnien und Herzegowina 1 Patient (1), Ägypten 1 Patient (1), Kasachstan 1 Patient (1).</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Patienten im Interventions-Arm erhielten BID oral 600 mg Alectinib. Die Aufnahme erfolgte zusammen mit einer Mahlzeit über einen Zeitraum von 24 Monaten.</p> <p>Die Patienten im Kontrollarm erhielten eines der im Protokoll festgelegten platinbasierten Chemotherapieregime (einschließlich aller erforderlichen Prämedikationen und zulässigen Begleitmedikationen) gemäß lokaler erordnungs-Vorgaben. Die platinbasierte Chemotherapie wurde über 4 Zyklen verabreicht, die Zyklusdauer betrug 21 Tage. Bei Unverträglichkeit einer Cisplatinbasierten Therapie konnte Carboplatin anstelle von Cisplatin in einer der oben genannten Kombinationen verabreicht werden.</p> <p><u>Alectinib</u></p> <p>Alectinib 600 mg (vier 150-mg-Kapseln) sollte morgens und abends oral mit Aufnahme einer Mahlzeit verabreicht werden. Die erste Dosis des Studienmedikaments sollte so bald wie möglich nach der Randomisierung und nicht später als 7 Tage nach der Randomisierung verabreicht werden. Die Behandlung wurde bis zum Ende des Behandlungszeitraums (24 Monate), bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Tod fortgesetzt, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Wenn eine geplante Einnahme von Alectinib vergessen wurde, konnten die Patienten diese Dosis nachholen, es sei denn, die nächste Dosis war innerhalb von 6 Stunden fällig. Wenn nach der Einnahme einer Dosis von Alectinib Erbrechen auftrat, sollten die Patienten die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt einnehmen. Die Patienten hatten nicht 2 Dosen zur gleichen Zeit einzunehmen, um eine versäumte Dosis nachzuholen.</p> <p>Der Patient trug seine Tagesdosis und die Uhrzeit in ein Tagebuch ein (Patient Dosing Diary).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen															
		<p><u>Platinbasierte Chemotherapie</u></p> <p>Die platinbasierte Chemotherapie wurde über 4 Zyklen (12 Wochen) durchgeführt, die Zyklusdauer betrug 21 Tage. Die Prüfarzte konnten eines der folgenden im Protokoll festgelegten platinbasierten Chemotherapieregime wählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 plus Vinorelbin 25 mg/m² an den Tagen 1 und 8 • Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 plus Gemcitabin 1.250 mg/m² an den Tagen 1 und 8 • Cisplatin 75 mg/m² an Tag 1 plus Pemetrexed 500 mg/m² an Tag 1 <p>Die erste Dosis des Studienmedikaments sollte so bald wie möglich nach der Randomisierung unter Berücksichtigung der erforderlichen Prämedikation verabreicht werden, jedoch nicht später als 7 Tage nach der Randomisierung. Die Behandlung wurde bis zum Abschluss des Behandlungszeitraums (4 Zyklen/12Wochen), bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zur inakzeptablen Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Tod fortgesetzt, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die geltenden Behandlungsstandards der Institutionen für eine Chemotherapiebehandlung (z. B. bezüglich Verabreichungsreihenfolge oder -zeitpunkt) waren einzuhalten. Die Patienten mussten gemäß dem lokalen Behandlungsstandard und der Fachinformation eine angemessene Vorbereitung, eine antiemetische Therapie und intravenöse Flüssigkeitszufuhr im Zusammenhang mit platinbasierten Chemotherapien erhalten.</p> <p>Die platinbasierte Chemotherapie konnten aus Sicherheitsgründen verzögert werden. Wurde der Zyklus jedoch für mehr als 21 Tage (= 1 Zyklus) unterbrochen, wurde der Zyklus als ausgelassen betrachtet. Der Prüfarzt konnte dennoch die Behandlung mit 4 Zyklen abschließen.</p> <p>Das gewählte Cisplatinbasierte Therapieregime sollte über alle Zyklen beibehalten werden. Patienten mit inakzeptabler Toxizität nach Cisplatin konnte Carboplatin erhalten. Der Prüfarzt hatte den medizinischen Monitor über die Umstellung von einer Cisplatinbasierten Therapie auf ein Carboplatin-basierte Therapie zu informieren.</p> <p>Cisplatin/Carboplatin plus Vinorelbin</p> <table border="1" data-bbox="676 1715 1385 1966"> <thead> <tr> <th>Chemotherapie</th> <th>Dosis/Route</th> <th>Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vinorelbin plus</td> <td>25 mg/m² IV</td> <td>Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>75 mg/m² IV</td> <td>Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Vinorelbin plus</td> <td>25 mg/m² IV</td> <td>Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin^a</td> <td>AUC 5 IV</td> <td>Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D</td> </tr> </tbody> </table>	Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion	Vinorelbin plus	25 mg/m ² IV	Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D	Cisplatin	75 mg/m ² IV	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D	Vinorelbin plus	25 mg/m ² IV	Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D	Carboplatin ^a	AUC 5 IV	Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D
Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion															
Vinorelbin plus	25 mg/m ² IV	Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D															
Cisplatin	75 mg/m ² IV	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D															
Vinorelbin plus	25 mg/m ² IV	Über 6-10 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D															
Carboplatin ^a	AUC 5 IV	Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																											
		<p>AUC = Area Under the Curve; Q21D = alle 21 Tage. A: Nur im Falle einer Unverträglichkeit konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.</p> <p>Cisplatin/Carboplatin plus Gemcitabin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Chemotherapie</th> <th>Dosis/Route</th> <th>Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcitabin plus</td> <td>1.250 mg/m² IV</td> <td>Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>75 mg/m² IV</td> <td>Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabin plus</td> <td>1.000 mg/m² IV</td> <td>Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin^a</td> <td>AUC 5 IV</td> <td>Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC = Area Under the Curve; Q21D = alle 21 Tage. A: Nur im Falle einer Unverträglichkeit konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden.</p> <p>Cisplatin/Carboplatin plus Pemetrexed</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Chemotherapie</th> <th>Dosis/Route</th> <th>Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pemetrexed</td> <td>500 mg/m² IV</td> <td>Über ~10 Minuten an Tag 1 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin</td> <td>75 mg/m</td> <td>Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin^a</td> <td>AUC 5 oder 6 IV^a</td> <td>Über ~30-60 Minuten an Tag 1 Q21D</td> </tr> </tbody> </table> <p>AUC = Area Under the Curve; Q21D = alle 21 Tage. a: Nur im Falle einer Unverträglichkeit konnte Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden</p> <p><u>Allgemeine Hinweise für die Verabreichung von Cisplatin und Carboplatin</u></p> <p>Cisplatin: Cisplatin wurde als intravenöse Infusion etwa 30 Minuten nach Abschluss der Vinorelbin-, Gemcitabin- oder Pemetrexed-Infusion in einer Dosis von 7 mg/m² über 6-8 Stunden verabreicht.</p> <p>Carboplatin: Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin wurde als intravenöse Infusion in einer Dosis von AUC 5 (Fläche unter der Kurve, Area Under the Curve) verabreicht, Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde in einer Dosis von AUC 5 oder 6 gegeben. Die Gabe von Carboplatin erfolgte nach Ende der Pemetrexed-, Gemcitabin- oder Vinorelbin-Infusion, ergänzt durch Antiemetika gemäß den lokalen Leitlinien für die klinische Praxis. Die Carboplatin-Dosis wurde nach der Calvert-Formel (Calvert et al. 1989) berechnet: Gesamtdosis (mg) = (Ziel-AUC) x (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] + 25)</p>	Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion	Gemcitabin plus	1.250 mg/m ² IV	Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D	Cisplatin	75 mg/m ² IV	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D	Gemcitabin plus	1.000 mg/m ² IV	Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D	Carboplatin ^a	AUC 5 IV	Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D	Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion	Pemetrexed	500 mg/m ² IV	Über ~10 Minuten an Tag 1 Q21D	Cisplatin	75 mg/m	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D	Carboplatin ^a	AUC 5 oder 6 IV ^a	Über ~30-60 Minuten an Tag 1 Q21D
Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion																											
Gemcitabin plus	1.250 mg/m ² IV	Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D																											
Cisplatin	75 mg/m ² IV	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D																											
Gemcitabin plus	1.000 mg/m ² IV	Mehr als 30 Minuten an den Tagen 1 und 8 Q21D																											
Carboplatin ^a	AUC 5 IV	Über ca. 30-60 Minuten an Tag 1 Q21D																											
Chemotherapie	Dosis/Route	Infusion																											
Pemetrexed	500 mg/m ² IV	Über ~10 Minuten an Tag 1 Q21D																											
Cisplatin	75 mg/m	Über 6-8 Stunden an Tag 1 Q21D																											
Carboplatin ^a	AUC 5 oder 6 IV ^a	Über ~30-60 Minuten an Tag 1 Q21D																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Prämedikation</p> <p>Cisplatin: Die Patienten mussten vor und/oder nach der Verabreichung von Cisplatin eine adäquate antiemetische Behandlung und eine angemessene Hydrierung erhalten. Die Hydrierung war notwendig, um eine ausreichende Diurese während und nach der Behandlung mit Cisplatin zu bewirken. Weitere Einzelheiten sind den lokalen Leitlinien für die klinische Praxis zu entnehmen.</p> <p>Pemetrexed: Die Patienten sollten vor der Verabreichung von Pemetrexed eine Prämedikation mit Steroiden, Folsäure und Vitamin B12 erhalten, um die Schwere der Haut-, Blut- und Magen-Darm-Toxizität zu verringern. Die Wahl des Steroids und der Zeitpunkt der Prämedikation konnte entsprechend dem lokalen Behandlungsstandard und der Fachinformation erfolgen.</p> <p>Carboplatin: Standard-Antiemetika gemäß den lokalen Leitlinien für die klinische Praxis.</p> <p>Dosismodifikation</p> <p><u>Alectinib:</u> Die Dosis von Alectinib konnte in Schritten von 150 mg bis zu zweimal reduziert werden, um arzneimittelbedingte Toxizitäten in den Griff zu bekommen (d. h. von 600 mg BID auf 450 mg BID und nachfolgend von 450 mg BID auf 300 mg BID). Wenn nach 2 Dosisreduktionen eine weitere Dosisreduktion angezeigt war, musste der Patient Alectinib absetzen. Die Verabreichung einer Dosis unter 300 mg BID war nicht zulässig.</p> <p><u>Platinbasierte Chemotherapie</u> Dosismodifikationen sollen gemäß der aktuellen Version der lokalen Fachinformation erfolgen.</p> <p>Begleitende Therapie Eine Begleitmedikation umfasste alle Medikamente (z. B. verschreibungspflichtige Medikamente, rezeptfreie Medikamente, Impfstoffe, pflanzliche oder homöopathische Mittel, Nahrungsergänzungsmittel), die ein Patient zusätzlich zu der nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Behandlung innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn mit dem Prüfpräparat bis zum Absetzen des Prüfpräparats eingenommen hatte. Jegliche Medikation musste dem Prüfarzt mitgeteilt werden und wurde im elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) für Begleitmedikationen erfasst. Eine Prämedikation mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Antihistaminika, Antipyretika und/oder Analgetika konnte nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen.</p> <p><u>Mit Vorsicht anzuwendende Therapien</u></p> <p>Alectinib:</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Alectinib mit Arzneimitteln, die Substrate des P-Glykoprotein (P-gp)-Transporters oder des Breast Cancer Resistance Protein (BCR)-Transporters waren, musste der Prüfarzt die Risiken sorgfältig gegen den Nutzen abwägen. Alectinib kann eine potenzielle Hemmung diese Transporter verursachen. Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Methotrexat, Digoxin) sollten vermieden werden. Konnte eine gleichzeitige Gabe nicht vermieden werden sollten die Patienten bezüglich Blutspiegel der Arzneimittel und/oder Anzeichen für Toxizität sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Platinbasierte Chemotherapie</p> <p>Die Plasmaspiegel von Antikonvulsiva konnten unter einer Cisplatin-Therapie auf subtherapeutische Dosen abfallen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Cisplatin war daher Vorsicht geboten. Für weitere Informationen sollte die aktuelle Version der lokalen Fachinformation konsultiert werden.</p> <p><u>Vorsichtsmaßnahmen aufgrund Interaktionen im Zusammenhang mit CYP450-Enzymen:</u></p> <p>Vinorelbin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die bekanntermaßen den Arzneimittelmetabolismus durch hepatische CYP450-Isoenzyme der CYP3A-Unterfamilie hemmen ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Gabe von Vinorelbin mit einem CYP3A4-Inhibitor kann zu einem früheren Auftreten und/oder einem erhöhten Schweregrad von UE führen. Die nachfolgend gelisteten Arzneistoffe sollten vermieden werden. War die gleichzeitige Gabe zusammen mit Viorelbin erforderlich mussten die Risiken und der Nutzen vor Verabreichung mit dem Medical Monitor besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Boceprevir, Cobicistat Conivaptan, Danoprevir und Ritonavir, Elvitegravir und Ritonavir, Grapefruitsaft, Indinavir und Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir und Ritonavir, Paritaprevir und Ritonavir und (Ombitasvir und/oder Dasabuvir) Posaconazol, Ritonavir Saquinavir und Ritonavir, Telaprevir, Tipranavir und Ritonavir, Troleandomycin, Voriconazol Aprepitant, Cimetidin, Ciprofloxacin, Clotrimazol, Crizotinib, Cyclosporin, Dronedaron(h), Erythromycin, Fluconazol Fluvoxamin Imatinib, Tofisopam, Verapamil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p><u>Verbotene Therapien:</u></p> <p>Die Verwendung der folgenden Therapien (z. B. verschreibungspflichtige Arzneimittel, rezeptfreie Arzneimittel, pflanzliche oder homöopathische Heilmittel, Nahrungsergänzungsmittel) war während der Studie und mindestens 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation verboten, sofern nicht im Studienprotokoll anderweitig spezifiziert. Ausnahmen von den Beschränkungen der unten aufgeführten Begleitmedikationen waren möglich, wenn die Gründe zwischen dem Prüfarzt und dem klinischen Pharmakologen des Sponsors besprochen und dokumentiert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Immunsuppressiva, zytotoxische oder chemotherapeutische Mittel (außer Studienmedikamente). Probenecid war für Patienten, die eine Chemotherapie mit Pemetrexed erhalten, nicht erlaubt. • Systemische Anti-Krebs-Therapie • Zusätzliches Prüfpräparat (außer während der Nachbeobachtungszeit), Strahlentherapie/Radionuklidtherapie • Für Patienten, die Pemetrexed erhielten: Die Verwendung von nichtsteroidales Antiphlogistika (NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug) wie Ibuprofen und Acetylsalicylsäure war gemäß Abschnitt 4.3.2.2 zu vermeiden. <p>Abbruch der Studienmedikation</p> <p>Die Patienten mussten die Studienbehandlung endgültig abbrechen, wenn eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder medizinische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden konnte, wenn die Behandlung im Rahmen der Studie fortgesetzt wurde. • Schwangerschaft (der Prüfarzt konnte nach Beurteilung des Risikos der Patientin über den Studienabbruch entscheiden) • Unverträglichkeit der Studienmedikation <p>Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abbrachen, wurden gebeten, zur Safety Follow Up Visite in die Klinik zurückzukehren. Die Untersuchung erfolgte 28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder 28 Tage nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus (7 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus) Die Tumorbeurteilungen wurde bis zum Wiederauftreten der Erkrankung gemäß Schedule of Activities fortgesetzt werden. Patienten, die die Behandlung vor Ablauf des im Protokoll festgelegten Behandlungszeitraums abbrachen, verblieben in der Studie und wurden bis zum Wiederauftreten der Erkrankung sowie hinsichtlich OS nachbeobachtet, sofern die Einwilligung zur Studie nicht zurückgezogen wurde. Wurden die geplante</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Untersuchungen nach dem Absetzen der Studienmedikation abgebrochen erfolgte ein regelmäßiger telefonischer Kontakt, solange der Patient weiterhin an der Studie teilnahm. Dabei wurde der Rezidiv Status erhoben, oder, wenn kein Rezidiv aufgetreten war, das Überleben sowie für jede neue Anti-Krebstherapie, bis zum Tod, dem Rückzug des Patienten aus der Studie oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Studienabbruch</p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, diese Studie jederzeit abubrechen. Gründe für den Abbruch der Studie waren unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz oder Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder einer anderen Studie deuteten auf eine mögliche Gesundheitsgefährdung der Patienten hin. • Die Patientenrekrutierung war nicht zufriedenstellend.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p><i>Definition:</i> DFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erstes dokumentiertes Wiederauftreten der Erkrankung, bestimmt nach kombinierter Beurteilung durch den Prüfarzt mittels radiografischer Daten, Biopsie-Befund (falls verfügbar) und klinischem Status. • Auftreten eines neuen primären NSCLC, durch den Prüfarzt beurteilt, • Tod durch jegliche Ursache <p><i>Zensierung:</i> Daten der Patienten, bei denen kein Wiederauftreten der Erkrankung, kein Auftreten eines neuen primären NSCLC oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Waren keine post-Baseline Daten verfügbar, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <p><i>Definition:</i> OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache</p> <p><i>Zensierung:</i> Die Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden an dem Tag zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Lagen nach Baseline keine weiteren Informationen vor, wurde das OS am Tag der Randomisierung + 1 Tag zensiert. Für das OS wurde die gleiche Methodik wie für das DFS angewandt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS-Raten nach 3, 4 und 5 Jahren • Effekte demografischer Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht und Ethnizität/ethnische Zugehörigkeit) und prognostischer Baselinecharakteristika (z. B. Krankheitsstadium, Rauchen in der Vergangenheit und ECOG PS) auf die Dauer des DFS nach Subgruppenanalysen • Lokalisation des ersten dokumentierten Rezidivs oder einen neuen NSCLC-Primärerkrankung • Zeit bis zum ZNS-Rezidiv oder Tod (ZNS-DFS) <i>Definition:</i> ZNS-DFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. <i>Zensurierung:</i> Daten der Patienten, für die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Erkrankung im ZNS, oder kein Eintritt des Todes gemeldet war, wurden am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert. Daten der Patienten, bei denen eine Progression außerhalb des ZNS vor einem eventuellen ZNS-DFS auftrat, wurden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS zensiert. Waren keine post-Baseline-Daten verfügbar, so wurden die Patienten zum Datum der Randomisierung + 1 Tag zensiert. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Patienten mussten zu Beginn der Studie krankheitsfrei sein und bei jeder nachfolgenden Tumordiagnostik erneut untersucht werden, sobald sie in die Studie randomisiert wurden. Das Wiederauftreten der Erkrankung wurde anhand einer integrierten Bewertung durch den Prüfarzt von radiografischen Daten, Biopsie-Befund (sofern klinisch möglich) und des klinischen Status bestimmt.</p> <p>Nachfolgende Untersuchungen umfassten CT-Scans (mit oralem/intravenösem (IV, intravenous)-Kontrastmittel, sofern nicht kontraindiziert) des Brustkorbs, CT/Magnetresonanztomografie (MRT)-Scans des Abdomens (einschließlich Leber und Nebennieren) und des Gehirns, und zwar alle 12 Wochen (± 7 Tage) in den ersten zwei Jahren, alle 24 Wochen (± 14 Tage) während der Jahre 3 bis 5 und danach jährlich (± 28 Tage) bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zum Tod, Loss-to-Follow-up, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor, je nachdem, was zuerst eintrat. CT/MRT-Scans des Beckens und des Halses sowie Isotopenscans des Knochens (wenn die Bildgebung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>des Knochens medizinisch sinnvoll ist) sollten einbezogen werden, wenn dies klinisch angezeigt war.</p> <p>Alle randomisierten Patienten wurden bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zum Tod, bis zum Ausscheiden aus der Studie oder bis zum Abbruch der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, regelmäßig untersucht.</p> <p>Patientenberichtete Endpunkte (PRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Summenskalen für den körperlichen (Physical Component Summary, PCS) und mentalen (Mental Component Summary, MCS) Gesundheitszustand sowie der Skala zur körperlichen Funktionsfähigkeit (PF), gemessen anhand des Fragebogens Short Form-36 (SF-36) Health Survey® Version 2. • Nutzwerte anhand des European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version (EQ-5D-5L) <p>Die von den Patienten -berichteten Fragebögen zu den Ergebnissen, d. h. der SF-36v2 und der EQ-5D-5L, wurden in den Prüfstellen in Papierform gesammelt, um das klinische Profil der Studienmedikation besser zu charakterisieren. Die Fragebögen wurden bei Bedarf in die jeweilige Landessprache übersetzt. Fragebögen mit Patientenangaben, die während eines Klinikbesuchs verabreicht wurden, mussten zu Beginn des Klinikbesuchs vom Patienten im Prüfstellen ausgefüllt werden, bevor der Gesundheitszustand, die Laborergebnisse oder die Krankenakte des Patienten besprochen wurden; vor der Verabreichung der Studienbehandlung und/oder vor anderen Studienbeurteilungen, die die Antworten der Patienten beeinflussen konnten, um sicherzustellen, dass die Validität des Instruments nicht beeinträchtigt wurde und die Datenqualität den behördlichen Anforderungen entsprach.</p> <p>Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands und umfasst 36 Items sowie 2 Summenskalen für den körperlichen (PCS) und den mentalen (MCS) Gesundheitszustand, aufgeteilt in 8 Domänen für die Gesundheitsbereiche: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, psychisches Wohlbefinden, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion.</p> <p>Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur Erfassung der präferenzbasierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, mit Fragen zu Mobilität, Selbstversorgung, gewohnten Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depression. Zusätzlich ist eine visuelle Analogskala (VAS) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Die Fragebögen zu den PRO wurden von den Patienten beider Studienarme alle 3 Wochen bis Woche 12 ausgefüllt. Bei Patienten des Alectinib-Armes wurden die Fragebögen anschließend alle 12 Wochen bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, Widerruf der Patienteneinwilligung, Tod oder bis Woche 96, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat, jeweils vor allen anderen Bewertungen erhoben. Bei Patienten des Kontrollarms folgte auf die ersten 12 Wochen der Erfassung der Fragebögen eine weitere Erhebung zum Zeitpunkt der Safety Follow Up Visite (28 Tage nach Beendigung des letzten Chemotherapie Zyklus; ca. Woche 16) sowie daran anschließend ebenfalls alle 12 Wochen zu den Disease Follow Up Visiten (DFV, 1-7). Damit war nach 12 Wochen die Erfassung der Fragebögen zwischen beiden Studienarmen zeitlich um ca. 4 Wochen versetzt und nicht mehr synchronisiert.</p> <p>Sicherheitszielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz der UE, gemäß National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5.0 • Laborparameter • Vitalwerte • Elektrokardiogramm (EKG) <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>Nach der ICH-Leitlinie für gute klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP) ist ein UE jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem die Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes der folgenden Ereignisse sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Erkrankung, das/die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wurde oder nicht. • Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung (Verschlechterung der Art, Häufigkeit oder Schwere eines bekannten Zustands). • Wiederauftreten einer intermittierenden Erkrankung (z. B. Kopfschmerzen), die zu Beginn der Untersuchung nicht aufgetreten war. • Jede Verschlechterung eines Laborwerts oder einer anderen klinischen Untersuchung (z. B. EKG, Röntgenbild), die mit Symptomen einherging oder zu einer Modifikation der Studienmedikation oder der Begleitbehandlung oder zum Absetzen des Studienmedikation führte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • UE, die im Zusammenhang mit einer nach dem Protokoll vorgeschriebenen Intervention standen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienbehandlung auftraten (z. B. invasive Screening-Verfahren wie Biopsien). <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Ein SUE ist jedes UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich (d. h. das UE tatsächlich den Tod verursachte oder dazu führte). • lebensbedrohlich (d. h., das UE stellt nach Ansicht des Prüfarztes ein unmittelbares Todesrisiko für den Patienten dar). Dies schloß keine UE ein, die, wären sie in einer schwereren Form aufgetreten oder hätte man sie fortbestehen lassen, zum Tod hätten führen können. • einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderte oder verlängerte. • zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Invalidität (d. h. das UE führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen). • Eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler bei einem Neugeborenen/einem Säugling, dessen Mutter der Studienmedikation ausgesetzt war. • Nach Einschätzung des Prüfarztes handelt es sich um ein bedeutendes medizinisches Ereignis ist (z. B. könnte es den Patienten gefährden oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern). <p><u>Spezifische Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI, Adverse Event of Special Interest)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI mussten vom Prüfarzt unverzüglich (d. h. spätestens 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses) an den Sponsor gemeldet werden. Zu den AESI wurden folgende Ereignisse gezählt: • Fälle von potenziell arzneimittelinduzierter Leberschädigung, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit einem erhöhten Bilirubin oder einer klinischen Gelbsucht im Sinne des Hy'schen Gesetzes umfassten. • Verdacht auf Übertragung eines infektiösen Erregers durch die Studienbehandlung, wie folgt definiert: <p>Als infektiöser Erreger galten sowohl pathogene als auch nicht-pathogene Organismen, Viren oder infektiöse Partikel (z. B. Prionen als Überträger der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie). Der Verdacht auf eine Übertragung eines infektiösen Erregers konnte sich aus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>klinischen Symptomen oder Laborbefunden ergeben, die auf eine Infektion eines mit der Studienmedikation behandelten Patienten hinweisen, Diese Formulierung kam nur dann zum Tragen, wenn eine Kontamination der Studienbehandlung vermutet wurde.</p> <p>Nach Einwilligung des Patienten in die Studie, aber vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurden nur SUE erfasst, die durch im Protokoll vorgeschriebenen Eingriffe verursacht wurden (z. B. invasive Verfahren wie Biopsien oder das Absetzen von Medikamenten). Nach Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation wurden alle UE während der Behandlung und bis 28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder 28 Tage nach Ende des letzten Chemotherapiezyklus (7 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus) erfasst.</p> <p>Jedes UE wurde durch den Prüfarzt so lange nachverfolgt, bis das Ereignis auf den Ausgangswert oder einen besseren Wert zurückgegangen war, das Ereignis vom Prüfarzt als stabil eingestuft wurde, der Patient als Lost-to-follow-up- galt oder der Patient sein Einverständnis zurückzog. Alle SUE, von denen ein Zusammenhang mit dem Prüfpräparat oder studienbezogenen Verfahren angenommen wurde, sollten so lange nachverfolgt werden, bis ein endgültiges Ergebnis gemeldet werden konnte.</p> <p>Nach Ende des Meldezeitraums für UE (definiert als 28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder 28 Tage nach dem Ende des letzten Chemotherapiezyklus [7 Wochen nach dem ersten Tag des letzten Zyklus],) wurden alle Todesfälle, unabhängig von der Ursache, im eCRF erfasst. Alle Todesfälle, unabhängig von der Ursache, die nach dem Wiederauftreten der Erkrankung auftraten, wurden ebenfalls per eCRF erfasst.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Während der Behandlung wurden für beide Arme regelmäßige Sicherheitsbewertungen durchgeführt. Die Safety Follow Up Visite erfolgte 28 Tage nach der letzten Alectinib-Dosis oder 28 Tage nach dem Ende des letzten Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie. Während der ersten 12 Wochen (3 Monate) wurden für beide Arme regelmäßige Visiten zur Sicherheitsbewertung zu Baseline und alle 3 Wochen (d. h. 1 Chemotherapiezyklus) durchgeführt. Für die Patienten im Alectinib-Arm waren zusätzliche Visiten in den Wochen 2, 4, 8 und 10 vorgesehen, um häufigere Kreatinkinase (CPK, Creatinphosphokinase)- und Leberfunktionsmessungen zu ermöglichen. Die Patienten im Kontrollarm wurden zu diesen Zeitpunkten (Woche 2, 4, 8 und 10) per Telefonanruf monitoriert. Ab Woche 12 wurden die Patienten im Alectinib-Arm bis Woche 48 alle 6 Wochen und nachfolgend von Woche 49-96 alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>12 Wochen bis zum Abbruch der Behandlung bezüglich der Sicherheit beobachtet.</p> <p>Explorativer Biomarker: Korrelation zwischen Biomarkern in Blut und Tumorgewebe und der Wirksamkeit (DFS).</p> <p>Pharmakokinetische Zielkriterien (nur Alectinib-Arm): Plasmakonzentration von Alectinib und seinem(n) Hauptmetaboliten zu festgelegten Zeitpunkten.</p> <p>Dauer und Ende der Studie Die Studie war ereignisgetrieben und der Rekrutierungszeitraum betrug ca. 3 Jahre. Die erforderliche Anzahl an Ereignissen für die primäre Analyse des primären Endpunkts war voraussichtlich etwa 60 Monate nach Aufnahme des ersten Patienten erreicht.</p> <p>Die Patienten wurden bis zum Abschluss der Behandlung (24 Monate für Alectinib und 4 Zyklen/12 Wochen [à 21 Tage] platinbasierter Chemotherapie), bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Tod behandelt, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die finale OS-Analyse soll etwa 5 Jahre nach Aufnahme des letzten Patienten durchgeführt werden. Die Studie wird formell beendet, sobald die finale OS-Analyse durchgeführt wurde.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Alle Änderungen an den geplanten Analysen wurden im SAP Version 2 umgesetzt und beschrieben. Die im SAP beschriebenen Analysen ersetzen die im Studienprotokoll angegebenen Analysen, sofern zutreffend.</p> <p>SAP Version 2 – 24. November 2022: Die Zeit bis zum ZNS-Rezidiv oder Tod wurde als exploratorischer Endpunkt hinzugefügt, da sie als klinisch relevanter Endpunkt angesehen wurde.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bestimmung der Fallzahl</p> <p>Insgesamt sollten etwa 255 Patienten in die Studie randomisiert werden Die Zahl der Patienten im Stadium Ib wurde auf 25 % begrenzt, um sicherzustellen, dass mindestens 75 % aller randomisierten Patienten eine Erkrankung im Stadium II-IIIa aufwiesen. Die ITT-Population aller randomisierten Patienten umfasste folglich mindestens 191 Patienten der Stadium II-IIIa-Subpopulation. Es wurde angenommen, dass die Rekrutierung mit einer Rate von 0,034 Patienten pro Standort und Monat erfolgte, in ungefähr 200 Zentren. Basierend auf diesen Annahmen die Rekrutierungsdauer auf etwa 38 Monate geschätzt.</p> <p>Die Fallzahlplanung und die Anzahl der Ereignisse, die für den Nachweis der Wirksamkeit in Bezug auf den primären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Wirksamkeitsendpunkt DFS zur primären Analyse erforderlich waren, basierten auf den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweiseitiges Signifikanzniveau von insgesamt 0,05 in der Stadium II-IIIa-Subpopulation und der ITT-Population • 80 % Power zum Nachweis einer Verbesserung des medianen DFS von 30-55 Monaten (entsprechend eines HR von 0,55) für Patienten, die Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie in der Stadium II-IIIa-Subpopulation erhielten. • 80 % Power zum Nachweis einer Verbesserung des medianen DFS von 36-62 Monaten (entsprechend eines HR von 0,58) für Patienten, die Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie in der ITT-Population erhielten. • Einer DFS-Interimsanalyse, wenn etwa 67 % aller DFS-Ereignisse eingetreten waren, unter Verwendung der Lan-DeMets-Annäherung an die O'Brien-Fleming-Grenzen. <p>Auf Grundlage dieser Annahmen wurde die primäre DFS-Analyse durchgeführt, nachdem etwa 89 DFS-Ereignisse in der Stadium II-IIIa-Subpopulation beobachtet wurden. Dies war voraussichtlich etwa 60 Monate (5 Jahre) nach der Randomisierung des ersten Patienten der Fall.</p> <p><u>Hierarchisches Testdesign:</u></p> <p>Zur Einhaltung des Signifikanzniveaus bei einer zweiseitigen Fehlerrate von 0,05 wurden folgende Vergleiche in Bezug auf das DFS zwischen dem Alectinib- und dem Kontrollarm innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation und der ITT-Population hierarchisch durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS in der Stadium II-IIIa-Subpopulation wurde zunächst mit einem zweiseitigen α von 0,05 getestet. Betrag der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test, zur primären Analyse $< 0,0464$, wurde die Nullhypothese verworfen, und es wurde der Schluss gezogen, dass Alectinib die Dauer des DFS im Vergleich zur Chemotherapie in der Stadium II-IIIa-Subpopulation verlängert. Die Grenzen wurden in Abhängigkeit von der tatsächlichen Anzahl der DFS-Ereignisse angepasst. • Konnte Alectinib das DFS in der Stadium II-IIIa-Subpopulation signifikant verlängern, wurde DFS in der ITT-Population mit einem zweiseitigen α von 0,05 getestet. Betrag der zweiseitige p-Wert, basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test, zur primären Analyse $< 0,0463$, wurde die Nullhypothese verworfen, und es wurde der Schluss gezogen, dass Alectinib die Dauer des DFS im Vergleich zur Chemotherapie in der ITT-Population verlängert. Die Grenzen wurden in Abhängigkeit von der tatsächlichen Anzahl der DFS-Ereignisse angepasst. <p>Zeigte Alectinib keinen signifikanten Effekt auf das DFS in der der Stadium II-IIIa-Subpopulation, wurde das DFS in der ITT-Population nicht getestet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Geplante Interimsanalyse für das DFS</p> <p>Es gab eine geplante DFS-Interimsanalyse in der Studie. Die Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem 67 % der Ereignisse (entspricht 59 Ereignissen) in der Stadium II-IIIa-Subpopulation beobachtet worden waren. Es wurde eine Testhierarchie verwendet, um den Typ-I-Fehler des DFS in der Stadium II-IIIa-Subpopulation und der ITT-Population auf 5 % zu kontrollieren. Die Grenzen für die DFS-Interimsanalyse wurden unter Verwendung der Lan-DeMets-Näherung an die O'Brien-Fleming-Grenzen berechnet.</p> <p>Die Grenzwerte für die vorzeitige Ablehnung der Nullhypothese bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von insgesamt 5 % waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium II-IIIa-Subpopulation: 59 Ereignisse; $p \leq 0,0118$ • ITT-Population: 65 Ereignisse, $p \leq 0,0077$ <p>Das DFS in der Stadium II-IIIa-Subpopulation wurde zunächst mit einem zweiseitigen α von 0,0118 getestet. Da ein signifikanter Effekt in der Stadium II-IIIa-Subpopulation beobachtet wurde, wurde das DFS anschließend in der ITT-Population getestet. Da die Grenzen bei der präspezifizierten Interimsanalyse überschritten wurden, wird bei späteren Datenschnitten keine weitere Hypothesentestung durchgeführt. Diese Interimsanalyse wurde zur primären Analyse.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die zentrale Randomisierung und Medikamentenzuteilung wurde über das IxRS durchgeführt und verwaltet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Bei der Studie handelte es sich um eine offene Studie, bei der ca. 255 Patienten über einen geplanten Rekrutierungszeitraum von ca. 3 Jahren anhand eines Block-Randomisierungsverfahrens in einem Verhältnis von 1:1 zufällig den beiden Behandlungsarmen zugewiesen wurden.</p> <p>Um die Ausgewogenheit der prognostischen Faktoren zu unterstützen, wurde die Randomisierung stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (Stadium IB [Tumor ≥ 4 cm] vs. Stadium II vs. Stadium IIIa). • Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch) und <p>Die zentrale Randomisierung und Medikamentenzuteilung wurde über ein IxRS durchgeführt und verwaltet. Der IxRS-Anbieter erteilte den einzelnen Studienzentren entsprechende Anweisungen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	<p>Es handelt sich um eine offene Studie.</p> <p>Der Sponsor blieb jedoch hinsichtlich der Informationen über die Behandlungszuweisung verblindet, bis die Grenze der statistischen Signifikanz der geplanten DFS-Interimsanalyse, die durch das iDMC überprüft wurde, überschritten war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es handelt sich um eine offene Studie.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie b) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie c) Nicht verblindet, offen durchgeführte Studie</p> <p>Das Personal des Studienzentrums und die Patienten wurden während der Studie nicht über die Behandlungszuweisung verblindet. Der Sponsor und seine Beauftragten waren gegenüber den Informationen über die Behandlungszuweisung verblindet, mit Ausnahme von Personen, die Zugang zu den Behandlungszuweisungen benötigten, um wichtige Aufgaben in ihrer beruflichen Funktion während der klinischen Studie zu erfüllen.</p> <p>Ein iDMC wurde eingerichtet, um die Sicherheit und die Durchführung der Studie laufend zu überwachen. Das iDMC arbeitete nach den in der Charta festgelegten Regeln (iDMC-Charta v5). Die Mitglieder des iDMC waren externe Mitglieder des Sponsors. Das iDMC überprüfte die unverblindeten Berichte zur Sicherheit in den Behandlungsarmen. Zusätzlich wurden die Wirksamkeitsdaten bei der vorab festgelegten DFS-Interimsanalyse überprüft. Alle Berichte wurden von einer unabhängigen Datenkoordinierungsstelle erstellt.</p> <p><u>Rationale für das offene Studiendesign:</u> Das offene Studiendesign wurde gewählt, da die Gabe von Alectinib oral erfolgte, während die Therapien im Kontrollarm intravenös verabreicht wurden. Außerdem konnten die Infusionszeiten für die verschiedenen Chemotherapieregime unterschiedlich sein. Eine Verblindung der Behandlungen hätte in diesem Szenario sowohl für die Patienten als auch für die Prüfärzte eine unangemessene Belastung dargestellt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Methoden</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Die primären und sekundären Wirksamkeitsanalysen wurden für die Stadium II-IIIa-Subpopulation und anschließend für die ITT-Population durchgeführt. Die Patienten wurden in dem Behandlungsarm analysiert, in den sie randomisiert wurden.</p> <p>Primäre Analyse des Wirksamkeitsendpunkts</p> <p><u>DFS</u></p> <p>Um das Signifikanzniveau bei einer zweiseitigen Fehlerrate von 0,05 zu kontrollieren, wurden Vergleiche hinsichtlich des DFS zwischen dem Alectinib-Arm und dem Kontrollarm innerhalb der Stadium II-IIIa-Subpopulation und der ITT-Population hierarchisch durchgeführt.</p> <p>Das HR einschließlich des 95 %-KI in der Stadium II-IIIa-Subpopulation und in der ITT-Population wurde anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den im Protokoll für die Randomisierung festgelegten Stratifizierungsfaktoren geschätzt. Die HR der unstratifizierten Analyse wurden ebenso dargestellt. Das mediane DFS wurde mittels Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt, und die Kaplan-Meier-Kurve wurde zur visuellen Darstellung des Unterschieds zwischen dem Behandlungsarm und dem Kontrollarm erstellt.</p> <p>Die Brookmeyer-Crowley-Methode wurde für die Erstellung der zweiseitigen 95 %-KI des medianen DFS in jedem Behandlungsarm angewendet</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunktanalyse</p> <p><u>OS</u></p> <p>Das OS wurde mit derselben Methodik analysiert wie zur DFS-Analyse beschrieben</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>In die Sicherheitsanalysen wurden alle randomisierten Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Safety-Population, SAF), wobei die Patienten dem Behandlungsarm zugeordnet wurden, der dem tatsächlich erhaltenen Regime entsprach. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhalten hatte, wurden in den Alectinib-Arm aufgenommen.</p> <p>Die Exposition zur Studienmedikation wurde unter Angabe der Behandlungsdauer, der Anzahl der Dosen sowie der Dosisintensität zusammengefasst. Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) der UE</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>wurden gemäß MedDRA kodiert und gemäß NCI CTCAE v5.0 eingestuft. Alle UE, die während oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden nach Behandlungsarm und NCI CTCAE-Grad zusammengefasst. Zusätzlich wurden SUE, schwere UE Grad ≥ 3, AESI und UE, die zum Abbruch oder zur Unterbrechung der Studienmedikation führten, entsprechend zusammengefasst. Mehrfachens Auftreten desselben Ereignisses wurde einmalig mit dem höchsten Schweregrad gewertet. UE wurden sowohl individuell und nach Körpersystem aufgelistet und nach dem aufgetretenen Schweregrad beschrieben. In Tabellen, die die Gesamtinzidenz von UE zeigen, wurden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, nur einmal gezählt.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p><u>Populationen zur Bewertung der Wirksamkeit:</u></p> <p><i>Intent-to-treat (ITT)-Population:</i> Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob der Patient eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat. Die Patienten wurden nach der durch das IxRS zugewiesenen Behandlung gruppiert.</p> <p><i>Stadium II-IIIa-Subpopulation</i> Patienten der ITT-Population in den Stadien II-IIIa per IxRS</p> <p><i>PRO-Population</i> Für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte werden alle randomisierten Patienten der ITT-Population herangezogen, für die ein Wert zu Baseline und mindestens ein Wert nach Baseline vorliegt (PRO-evaluable). Da Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, insgesamt nur 4 (21-tägige) Zyklen der Behandlung erhalten konnten und Patienten im Alectinib-Arm die Behandlung über 24 Monate erhielten, wurden PRO Vergleiche zwischen den Armen nur bis einschließlich Woche 12 durchgeführt. Die PRO-Population umfasst somit alle randomisierten Patienten der ITT-Population, für die Werte zu Baseline bis einschließlich Woche 12 vorlagen.</p> <p><u>Sicherheitspopulation:</u></p> <p><i>SAF-Population</i> Alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Explorative Wirksamkeitsendpunktanalyse</p> <p><u>DFS-Raten nach 3, 4 und 5 Jahren</u> Die DFS-Raten nach 3, 4 und 5 Jahren wurden mit der Kaplan-Meier-Methode für jeden Behandlungsarm mit einem 95 %_{KI} gemäß der Greenwood-Formel geschätzt.</p> <p><u>Effekte demografischer Merkmale</u> Effekte demografischer Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht und Ethnizität/ethnische Zugehörigkeit) und prognostischer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Baselinecharakteristika (z. B. Krankheitsstadium, Rauchen in der Vergangenheit und ECOG PS) auf die Dauer des DFS wurden in Subgruppenanalysen untersucht. Zusammenfassungen des DFS, einschließlich des unstratifizierten HR, geschätzt anhand von Cox-Proportional-Hazard-Modellen, und Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Überlebenszeit wurden für jede Ebene der kategorialen Variablen getrennt erstellt.</p> <p><u>Lokalisation des ersten dokumentierten Rezidivs oder einer neuen NSCLC-Primärerkrankung</u></p> <p>Deskriptive Statistiken (d. h. Häufigkeiten und Prozentsätze) wurden verwendet, um die Lokalisation des ersten dokumentierten Rezidivs oder einer neuen NSCLC-Primärerkrankung zu untersuchen.</p> <p><u>Zeit bis zum ZNS-Rezidiv oder Tod (ZNS-DFS)</u></p> <p>Das ZNS-DFS wurde mit derselben Methodik analysiert wie zur DFS-Analyse beschrieben.</p> <p><u>PRO</u></p> <p>Der SF-36v2 und der EQ-5D wurden nach den Richtlinien der Autoren ausgewertet. Die Rücklaufquoten wurden für jeden Studienarm nach Anzahl und Anteil der Patienten zusammengefasst, von denen erwartet wurde, dass sie den Fragebogen zum jeweiligen Behandlungszeitpunkt ausfüllen. Die Gründe für das Nicht-Ausfüllen wurden zu jedem Zeitpunkt für jeden Behandlungsarm zusammengefasst. Für die ITT-Population wurden für jeden Behandlungsarm zusammenfassende Statistiken und die mittlere Veränderung zum Ausgangswert für den PCS-Score, den MCS-Score und Domäne des SF-36v2 für jede Visite berichtet.</p> <p>Die PRO-Analysen wurden ebenfalls für die Stadium II-IIIa-Subpopulation durchgeführt.</p> <p>Analyse explorativer Biomarker:</p> <p>Die Ergebnisse der explorativen Biomarker-Analysen aus den Tumorproben zu Studienbeginn und nach Rezidiv sowie aus den Plasmaproben zu Studienbeginn, während der Behandlung und nach Rezidiv werden an anderer Stelle, jedoch nicht im CSR, publiziert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>DFS-Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifikationsfehler: Die DFS-Analyse wurde unter Verwendung der im eCRF angegebenen Stratifikationsfaktoren wiederholt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Verluste bei der Nachbeobachtung: Die Auswirkung einer fehlenden Verlaufskontrolle auf das DFS wurde abhängig von der Anzahl an Patienten beurteilt, für die keine Verlaufskontrolle vorlag. War für > 5 % der Patienten keine Verlaufskontrolle für das DFS in einem der beiden Behandlungsarme möglich, so wurde eine Sensitivitätsanalyse („worse-case“-Analyse) durchgeführt, bei der für die Patienten ohne Verlaufskontrolle ein Wiederauftreten der Erkrankung zur letzten Tumorbeurteilung erwogen wurde. • Fehlende Tumorbeurteilungen: Der Einfluss fehlender Tumorbeurteilungen auf das DFS wurden durch eine Sensitivitätsanalyse basierend auf Methoden für intervallzensierte Daten bewertet. • DFS, IRF-basiert: Die DFS-Analyse wurde nach Beurteilung durch ein IRF durchgeführt, dabei würden dieselben Analysemethoden wie für das durch den Prüfarzt bewertete DFS herangezogen. • Ukraine-Russland-Konflikt: Da es in Russland und/oder der Ukraine nicht unbedingt möglich war, Standortinspektionen durchzuführen oder Datenquellen zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse der DFS durchgeführt, bei der die Daten von Standorten in Russland und/oder der Ukraine zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Krise (24. Februar 2022) zensiert wurden. <p>Subgruppenanalysen</p> <p>DFS:</p> <p>Die Konsistenz der Ergebnisse des primären Endpunktes DFS wurde in Subgruppen definiert über Demografie (z. B. Alter, Geschlecht und Herkunft/Ethnizität, Baseline-Charakteristika) und Krankheitscharakteristika (Tumorstadium, Raucherstatus und ECOG PS zu Studienbeginn) untersucht. Zusammenfassungen des DFS, einschließlich des über ein proportionales Hazardmodell nach Cox bewerteten unstratifizierten HR und der Kaplan-Meier-Bewertungen des medianen DFS und medianen OS, wurden separat für jedes Level der Subgruppe erstellt und in einem Forest-Plot dargestellt.</p> <p>Sicherheitsanalysen:</p> <p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um das Sicherheitsprofil innerhalb von Patienten-Subgruppen zu bewerten, einschließlich nach Geschlecht, Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Ethnizität (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch) und für Subpopulation von Patienten mit NSCLC im Stadium II-IIIa. Darüber hinaus wurden Sicherheitsanalysen auch innerhalb der Subgruppen von Patienten nach Krankheitsstadium (Stadium IB vs. II vs. IIIa) durchgeführt.</p>
Ergebnisse		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm unterhalb der Tabelle.																					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Insgesamt wurden 1.642 Patienten auf die Eignung zur Studienteilnahme gescreent. 1.385 Patienten wurden aufgrund der im IxRS erhobenen Informationen durch das Screening ausgeschlossen. Der häufigste Ausschlussgrund von der Studienteilnahme war eine ALK-negative Tumorgewebeprobe (79,5 % der Patienten).</p> <p>Von den 257 eingeschlossenen Patienten wurden 130 Patienten in den Alectinib-Arm und 127 Patienten in den Kontrollarm (Platinbasierte Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin in Kombination mit entweder Pemetrexed, Vinorelbin oder Gemcitabin) randomisiert. Von diesen 257 randomisierten Patienten erhielten 248 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und bildeten die auswertbare Sicherheitspopulation (SAF).</p> <p>ITT-Population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungs-Arm</th> <th>a) c)</th> <th>b)</th> <th>Safety-Population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alectinib</td> <td>130</td> <td>128</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Platinbasierte Chemotherapie</td> <td>127</td> <td>120</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungs-Arm	a) c)	b)	Safety-Population	Alectinib	130	128	128	Platinbasierte Chemotherapie	127	120	120									
Behandlungs-Arm	a) c)	b)	Safety-Population																				
Alectinib	130	128	128																				
Platinbasierte Chemotherapie	127	120	120																				
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Behandlungsabbruch</u></p> <p>ITT-Population</p> <p>Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26.06.2023 hatten von den Patienten, die eine Studienbehandlung erhielten, 14,1% im Alectinib-Arm die Behandlung abgebrochen, am häufigsten aufgrund des Wiederauftretens der Krankheit (44,4 %). Im Kontrollarm hatten 10,0 % der Patienten die Behandlung abgebrochen, hauptsächlich aufgrund von unerwünschten Ereignissen (50,0 %). Der zweithäufigste Grund für den Abbruch der Behandlung im Alectinib-Arm waren unerwünschte Ereignisse (38,9 %) und bei den Patienten im Kontrollarm der Wunsch des Patienten (25,0 %).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie ALINA 26.06.2023</th> <th>Alectinib N = 128</th> <th>Platinbasierte Chemotherapie N = 120</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Mind. eine Studienbehandlung erhalten</td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td>128 (100 %)</td> <td>120 (100 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Behandlungsstatus</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgeschlossen</td> <td>84 (65,6 %)</td> <td>108 (90,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Laufend</td> <td>26 (20,3%)</td> <td>0 (0,0 %)</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsabbruch</td> <td>18 (14,1 %)</td> <td>12 (10,0 %)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie ALINA 26.06.2023	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120	Mind. eine Studienbehandlung erhalten			Ja	128 (100 %)	120 (100 %)	Behandlungsstatus			Behandlung abgeschlossen	84 (65,6 %)	108 (90,0 %)	Laufend	26 (20,3%)	0 (0,0 %)	Behandlungsabbruch	18 (14,1 %)	12 (10,0 %)
Studie ALINA 26.06.2023	Alectinib N = 128	Platinbasierte Chemotherapie N = 120																					
Mind. eine Studienbehandlung erhalten																							
Ja	128 (100 %)	120 (100 %)																					
Behandlungsstatus																							
Behandlung abgeschlossen	84 (65,6 %)	108 (90,0 %)																					
Laufend	26 (20,3%)	0 (0,0 %)																					
Behandlungsabbruch	18 (14,1 %)	12 (10,0 %)																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen																																
		Gründe für Behandlungsabbruch	N = 18	N = 12																														
		UE	7 (38,9%)	6 (50,0 %)*																														
		Protokollverletzung	2 (11,1%)	1 (8,3%)																														
		Patientenwunsch	1 (5,6%)	3 (25,0%)																														
		Entscheidung Prüfarzt	0 (0,0 %)	1 (8,3 %)																														
		Wiederauftreten Krankheit	8 (44,4 %)	0 (0,0 %)																														
		Andere	0 (0,0 %)	1 (8,3%)																														
		* Im Kontrollarm wurde es als Behandlungsabbruch gewertet, sobald beide Wirkstoffe der platinbasierten Kombinationstherapie abgebrochen wurden. Zur Auswertung der Therapieabbrüche im Rahmen der generellen Verträglichkeit siehe Tabelle 4-33.																																
		<u>Studienabbruch</u> ITT-Population Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26.06.2023 hatten 5,4 % der Patienten (7/130) im Alectinib-Arm gegenüber 12,6 % der Patienten (16/127) im Kontrollarm die Studie abgebrochen. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren in beiden Armen „Patientenwunsch“ (Alectinib-Arm: 71,4 %; Kontrollarm: 56,3 %) und „Tod“ (Alectinib-Arm: 28,9 % und Kontrollarm: 31,3 %).																																
		<table border="1" data-bbox="675 1151 1386 1585"> <thead> <tr> <th data-bbox="675 1151 983 1240">Studie ALINA 26.06.2023</th> <th data-bbox="983 1151 1193 1240">Alectinib N = 130</th> <th data-bbox="1193 1151 1386 1240">Platinbasierte Chemotherapie N = 127</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandelt</td> <td>128 (99,5 %)</td> <td>120 (94,5 %)</td> </tr> <tr> <td>On-study Status</td> <td>123 (94,6 %)</td> <td>111 (87,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Studienabbruch</td> <td>7 (5,4 %)</td> <td>16 (12,6 %)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="675 1375 1386 1413">Studienabbruch</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="675 1413 1386 1451">N = 7</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>2 (28,6 %)</td> <td>5 (31,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (6,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>0 (0,0 %)</td> <td>1 (6,3 %)</td> </tr> <tr> <td>Patientenwunsch</td> <td>5 (71,4 %)</td> <td>9 (56,3 %)</td> </tr> </tbody> </table>			Studie ALINA 26.06.2023	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127	Behandelt	128 (99,5 %)	120 (94,5 %)	On-study Status	123 (94,6 %)	111 (87,4 %)	Studienabbruch	7 (5,4 %)	16 (12,6 %)	Studienabbruch			N = 7			Tod	2 (28,6 %)	5 (31,3 %)	Protokollverletzung	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)	Lost to follow-up	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)	Patientenwunsch	5 (71,4 %)	9 (56,3 %)
Studie ALINA 26.06.2023	Alectinib N = 130	Platinbasierte Chemotherapie N = 127																																
Behandelt	128 (99,5 %)	120 (94,5 %)																																
On-study Status	123 (94,6 %)	111 (87,4 %)																																
Studienabbruch	7 (5,4 %)	16 (12,6 %)																																
Studienabbruch																																		
N = 7																																		
Tod	2 (28,6 %)	5 (31,3 %)																																
Protokollverletzung	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)																																
Lost to follow-up	0 (0,0 %)	1 (6,3 %)																																
Patientenwunsch	5 (71,4 %)	9 (56,3 %)																																
14	Aufnahme / Rekrutierung																																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Patienten in die Studie: 16. August 2018 Aufnahme des letzten Patienten in die Studie: 08. Dezember 2021 LPLV: Nicht erreicht. Zulassungsdatenschnitt: 26. Juni 2023 (Wirksamkeit und Sicherheit) <u>Beobachtungsdauer:</u> Zum Zeitpunkt des Zulassungsdatenschnitts vom 26. Juni 2023 betrug die mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung in der																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		ITT-Population 27,79 Monate im Alectinib-Arm und 28,42 Monate im Kontrollarm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.

a: nach CONSORT 2010.

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

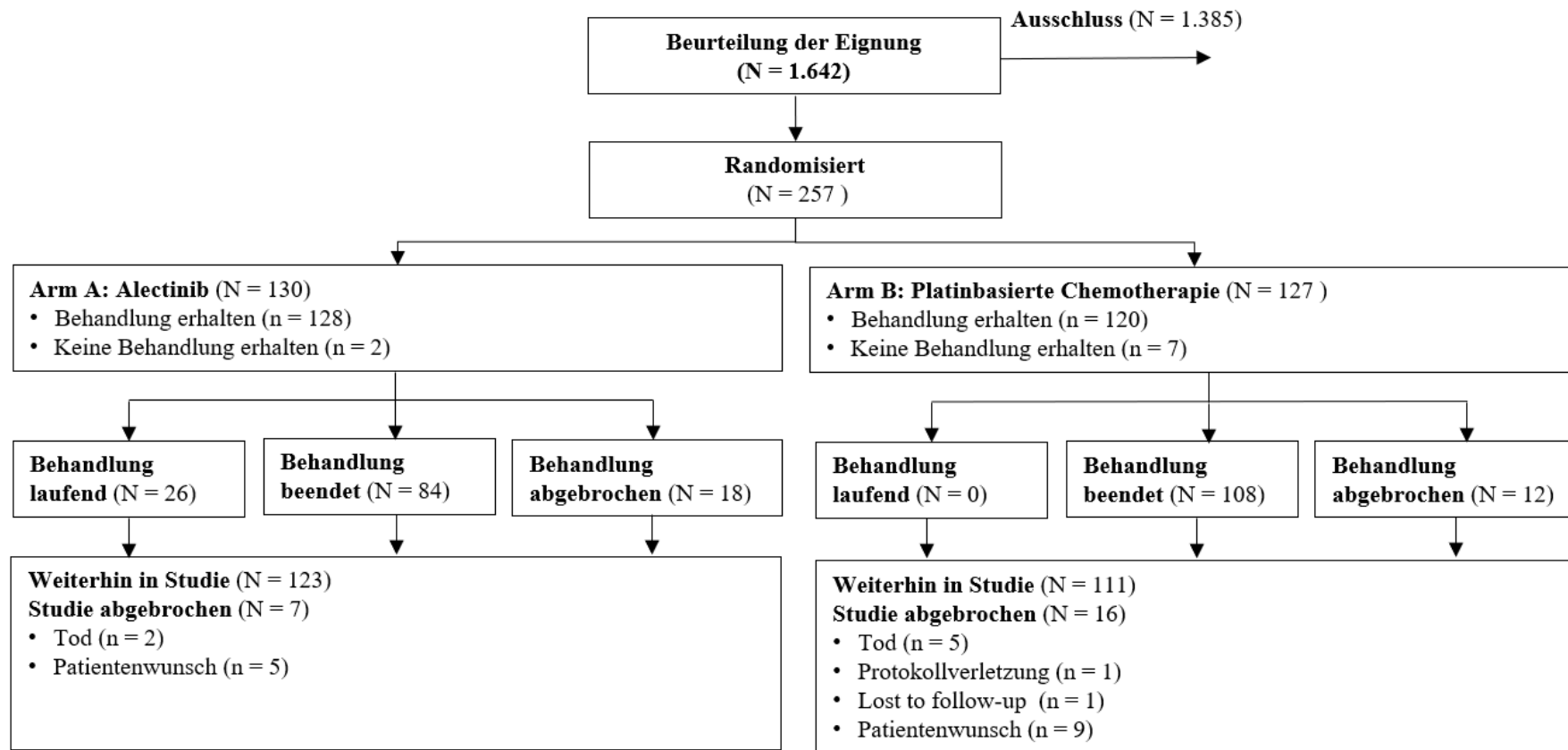


Abbildung 15: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie ALINA, Zulassungsdatenschnitt vom 26. Juni 2023

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALINA

Studie: ALINA (BO40336)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Klinischer Studienbericht</p> <p>Primary CSR Clinical Report: Study BO40336 (ALINA) - A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Report No. 1118922. November 2023</p>	CSR
<p>Statistischer Analyseplan</p> <p>Statistical Analysis Plan. A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Study number: BO40336. Version number 2. Stand: 24.11.2022</p>	SAP
<p>Studienprotokoll</p> <p>Protocol. A Phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors \geq 4 cm) to Stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. Protocol number: BO40336. Version number 7. Stand: 16.12.2021</p>	CTP
<p>Publikation</p> <p>Wu Y-L, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 390(14):1265–76, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2310532.</p>	Wu et al. 2024

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ALINA handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels Interactive Web/Voice Response System (IxRS) im Verhältnis 1:1 in die Studienarme randomisiert. Das Interactive Web/Voice Response System (IxRS) wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine Blockrandomisierung verwendet. Ein Cross-over zwischen den beiden Armen war nicht erlaubt. Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des Interactive Web/Voice Response System (IxRS) durchgeführt. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das webbasierte zentrale Randomisierungssystem bis zur Zuteilung der Patienten zu einem der Studienarme gewährleistet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALINA wurde im offenen Design durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALINA wurde im offenen Design durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive Web/Voice Response System (IxRS). Aufgrund der verwendeten Methode kann von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 in den Alectinib-Arm und den Kontrollarm.

Für diese Phase III-Studie wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da Alectinib oral verabreicht wurde, während die platinbasierten Chemotherapien intravenös verabreicht wurden. Die Verblindung der Behandlungen würde in diesem Szenario sowohl für die Patienten als auch für die Prüfarzte eine unangemessene Belastung darstellen. Auch weisen die Behandlungen der jeweiligen Studienarme deutlich zu unterscheidende Toxizitätsprofile auf und bei den platinbasierten Chemotherapien mussten zusätzlich Prämedikationen verabreicht werden. Somit wären sowohl Patienten als auch Prüfarzte in der Lage gewesen, die dem Patienten zugeteilte Behandlung unabhängig von einer Verblindung zu identifizieren. Das mit dem offenen Studiendesign verbundene Verzerrungspotenzial ist auf Endpunktebene zu beurteilen.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wurden keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte in der Studie ALINA identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird somit als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Alle randomisierten Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.
Die nachfolgenden Anti-Krebstherapien entsprechen dem deutschen Versorgungskontext. Knapp 90 % der Patienten in beiden Armen erhielten eine nachfolgende Anti-Krebstherapie, davon im Kontrollarm 86 % der Patienten einen ALK-TKI (siehe separater Anhang 4-G)..

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine offene Studie. Die Beurteilung des krankheitsfreien Überlebens wurde durch nicht-verblindete Prüfarzte erhoben. Als Sensitivitätsanalyse wird die Beurteilung mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiografischen sowie anderer klinischer Daten herangezogen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse mit einbezogen. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Zensurierung war angemessen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Der Endpunkt wurde adäquat operationalisiert und beruht auf objektiven Parametern. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung durch Prüfer oder Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Desweiteren wurde als Sensitivitätsanalyse die Beurteilung mittels verblindeter, unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) der radiografischen sowie anderer klinischer Daten herangezogen. Die verblindete Sensitivitätsanalyse bestätigte die Ergebnisse der Prüferbewertung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ 5D VAS**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:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der ITT-Population, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu Woche 12 vorlag (PRO-Population).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zum Gesundheitszustand nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten zur VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Im Alectinib-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 12 bei über 98 % und im Kontrollarm bei über 90 %. Auch darüber hinaus waren in beiden Studienarmen die Rücklaufquoten bis Woche 96 bzw. bis zum DFV7 hoch - im Alectinib Arm bei über 95 % und im Chemotherapie-Arm bei über 87 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2**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:

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Analysen basieren auf allen Patienten aus der ITT-Population, für die ein Wert zu Baseline und ein Wert zu Woche 12 vorlag (PRO-Population).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.
Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse des patientenberichteten Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden. Für alle Zyklen nach Baseline wurde auf Basis der ITT-Population die Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten des SF-36v2 in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Im Alectinib-Arm lag die Rücklaufquote bis Woche 12 bei über 93 % und im Kontrollarm bei über 89 %. Auch darüber hinaus waren in beiden Studienarmen die Rücklaufquoten bis Woche 96 bzw. bis zum DFV 7 hoch - im Alectinib Arm bei über 92 % und im Chemotherapie-Arm bei über 84 % (siehe separater Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36v2“ wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit**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:

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 gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Dies entspricht in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers der SAF-Population. 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:

Die Time to Event-Analysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan vorgezogen. Da jedoch unterschiedliche Behandlungsdauern zwischen den Armen vorliegen, sind die verwendeten Time-To-Event-Analysen besser geeignet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definiert hierbei ein Event. Somit wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei weitere Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es existieren keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unverblindet. Damit hatten sowohl die Patienten, die UE berichteten, als auch die behandelnden Ärzte, welche die UE feststellten und dokumentierten, Kenntnis über die Therapiezuweisung der Patienten. Dies kann folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Nachteil des Interventionsarms führen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UE erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP)-Verordnung (85). Die UE wurden entsprechend der MedDRA Version 26.0 kodiert. Die Einstufung des Schweregrades erfolgte durch die Prüfarzte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0) (58).

In die Analyse der Daten zur Verträglichkeit gingen die Patienten der SAF-Population ein. Die SAF-Population ist definiert als alle randomisierten Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertungen wurden die Patienten entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert („as treated“). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Alectinib erhielten, wurden dem Alectinib-Arm zugeordnet, (auch wenn dies fälschlicherweise geschah). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die Verträglichkeitsendpunkte als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - 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:
