

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten- Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Ceritinib (Ablauf Befristung), Nr. 471, A16-62, Version 1.0, Stand: 22. Dezember 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fach- ausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de</i>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektro-
nisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und
behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom war 2012 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland sowie die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (1). Lungenkarzinome waren 2014 insgesamt für 45.049 Todesfälle verantwortlich (dritthäufigste Krebstodesursache) (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Der gegenläufige Trend wird erklärt durch die veränderten Rauchgewohnheiten bei Männern und Frauen (3). Wegen der demografischen Entwicklung und der Zunahme der Inzidenz bei Frauen wird bis 2020 ein Anstieg der Erkrankungsfälle prognostiziert und zwar von 53.500 Neuerkrankungen gesamt in 2013 auf 59.900 Neuerkrankungen in 2020 (4). Lungen- oder Bronchialkarzinome haben eine insgesamt ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (3).</p> <p>Rauchen gilt als der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und ist für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % der häufigste histologische Subtyp (5).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand gilt eine platinbasierte Chemotherapie als medikamentöse Behandlung erster Wahl. Als Zweitlinientherapie stehen je nach Histologie und molekulargenetischen Veränderungen sowie abhängig vom Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen weitere</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirkstoffe zur Verfügung (Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Nivolumab, Pembrolizumab) (5-9).</p> <p>Rearrangements mit Beteiligung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Gens treten bei etwa 4 % der Patienten mit NSCLC auf (6). Häufigster Translokationspartner ist EML4. Der Nachweis von ALK-Rearrangements ist assoziiert mit Nichtrauchen, Adenokarzinom, jüngem Lebensalter und dem fehlenden Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen, allerdings können auch andere Patientengruppen betroffen sein (6;10).</p> <p>Patienten mit ALK-mutiertem NSCLC haben seit November 2016 auch in der Erstlinie eine gezielte Behandlungsoption mit Crizotinib, einem Inhibitor der ALK, die auch in den aktuellen Leitlinien von NCCN, ESMO und der DGHO empfohlen wird (6;7;9).</p> <p>Ceritinib ist ein Zweitgenerations-ALK-Inhibitor mit einer höheren Spezifität für die ALK. Es ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden (10;11).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–5, 10–11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib hat der G-BA folgende ZVT festgelegt.</p> <table border="1" data-bbox="295 646 1120 976"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 646 423 719">Frage- stellung</th> <th data-bbox="423 646 960 719">Anwendungsgebiet^a</th> <th data-bbox="960 646 1120 719">ZVT^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 719 423 855">1</td> <td data-bbox="423 719 960 855">Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt^c</td> <td data-bbox="960 719 1120 855">Docetaxel oder Pemetrexed</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 855 423 976">2</td> <td data-bbox="423 855 960 976">Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt^d</td> <td data-bbox="960 855 1120 976">BSC^e</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten in der Erstlinientherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.</p> <p>b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>c: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und ggf. 2</p> <p>d: in der vorliegenden Nutzenbewertung operationalisiert als Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2</p> <p>e: Als BSC (best supportive care) wird die Therapie verstanden, die eine best-</p>	Frage- stellung	Anwendungsgebiet ^a	ZVT ^b	1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	Docetaxel oder Pemetrexed	2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	BSC ^e	
Frage- stellung	Anwendungsgebiet ^a	ZVT ^b									
1	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt ^c	Docetaxel oder Pemetrexed									
2	Crizotinib-vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt ^d	BSC ^e									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–6, 11–20</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die noch unveröffentlichte Studie ASCEND-5 eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, dreiarmige Studie der Phase III zum Vergleich von Ceritinib mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Entscheidung zwischen Docetaxel und Pemetrexed traf der behandelnde Arzt; ein Wechsel von Docetaxel auf Pemetrexed oder umgekehrt im Studienverlauf war nicht erlaubt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer platinbasierten Chemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren. Es wurden 231 Patienten randomisiert, davon 115 Patienten in den Ceritinib-Arm und 116 Patienten in den Chemotherapiearm. Patienten im Ceritinib-Arm erhielten eine tägliche Dosis von 750 mg Ceritinib oral. Patienten im Chemotherapiearm erhielten alle drei Wochen entweder 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel oder 500 mg/m² Körperoberfläche Pemetrexed, jeweils als Infusion.</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Progression, die von einem verblindeten unabhängigen Expertenkomitee (blinded independent review committee (BIRC)) bewertet wurde, das die randomisierte Zuordnung zu den beiden Therapiearmen nicht kannte. Anschlie-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ßend war nach Maßgabe der behandelnden Ärzte eine Fortsetzung der Therapie mit der zugeteilten Studienmedikation sowie für den Chemotherapie-Arm ein Wechsel auf Ceritinib möglich.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Für Fragestellung 2 hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine Studien vorgelegt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15-17, 20, 24-28</p>	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassten nach Angabe des pU das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (objective response rate (ORR)), die Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens (disease control rate (DCR)), das intrakranielle Tumoransprechen (objective intracranial response rate (OIRR)), die Dauer des intrakraniellen Ansprechens (intracranial disease control rate (IDCR)) und die Sicherheit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. In der Registrierung der Studie (clinicaltrials.gov) (12) hat der pU allerdings nur das Gesamtüberleben, die Remissionsrate, die Remissionsdauer, die Rate der Krankheitskontrolle und die Zeit bis zur Remission hinterlegt. Das Modul 4 geht auf Ablauf und Gründe dieser Änderung in den Endpunkten nicht ein.</p> <p>Durch das offene Studiendesign und das häufige Cross-over (s. u., 91,5 % der Patienten mit Progression) besteht nach Einschätzung des IQWiG ein erhebliches Verzerrungspotenzial für alle in der Folge hier angesprochenen Endpunkte (13). Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4 A, S. 105 ff.</p>	<p>Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation war in der Studie ASCEND-5 im Ceritinib-Arm mit 30,3 Wochen deutlich länger als im Chemotherapie-Arm mit 6,3 Wochen. Der Unterschied in der Behandlungsdauer ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten, insbesondere aufgrund einer, nach den RECIST-Kriterien erfassten Progression zurückzuführen. Bei 82 der 116 Patienten (70,7 %) im Chemotherapie-Arm wurde bis zum Zeitpunkt der Primäranalyse eine Progression diagnostiziert. Von diesen 82 Patienten wechselten 75 (91,5 %) auf eine Behandlung mit Ceritinib. Durch diese hohe Cross-over-Rate besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für den primären Endpunkt Gesamtüberleben.</p> <p>Für alle anderen Endpunkte erfolgte eine Nachbeobachtung bis zur Feststellung einer Progression (oder Schwangerschaft, Lost-to-follow-up bzw. Rücknahme des Einverständnisses). Somit sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen im Ceritinib-Arm deutlich verkürzt.</p> <p>Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils Responderanalysen vor. Das IQWiG kritisiert die stark unterschiedlichen Rücklaufquoten (90–93 % im Ceritinib-Arm vs. 71–76 % im Chemotherapie-Arm), da diese dazu führen, dass die Ergebnisse zwischen den zwei Armen nicht vergleichbar sind.</p> <p>Wie das IQWiG hält auch die AkdÄ somit die Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die frühe Nutzenbewertung für nicht verwertbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pU erfolgte als „Verträglichkeit“ mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE). Durch das offene Studiendesign und die deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen (Behandlungsdauer plus 30 Tage) sind die Ergebnisse zu den UE stark verzerrt, wobei die Richtung der Verzerrung (zugunsten oder zuungunsten von Ceritinib) nicht eindeutig abzuschätzen ist. Zudem erscheint die Methodologie als nicht ausreichend für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, da es durch die Zensierung zu einer Verschleierung sekundärer bzw. rezidivierender Ereignisse kommt. Zu erwägen wäre eine „Competing-risks“-Methodologie unter gleichzeitiger Analyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen (14).</p>	
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 83</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p>Wie das IQWiG und anders als der pU bewertet die AkdÄ das progressionsfreie Überleben (PFS) nicht als patientenrelevanten Endpunkt. Für das PFS wurde die Krankheitsprogression mittels radiologischer Befunde auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt (15). Tumorevaluationen erfolgten hierfür beim Screening, zu Beginn des 3. Zyklus und dann alle sechs Wochen bis Monat 18 sowie danach alle neun Wochen bis zur Progression. Die Tumorprogression wurde somit vorwiegend anhand bildgebender Verfahren und unabhängig von einer klinischen Symptomatik bestimmt. Es wäre deshalb zu fordern, auch aussagekräftige</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tige Daten zu den Patient-reported outcomes (PRO) vorzulegen, die einen Vorteil von Ceritinib bei den PRO zeigen.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen:</p> <p>Medianes Überleben in Monaten:</p> <p>Ceritinib (CER) 18,1 vs. Chemotherapie (CHE) 20,1;</p> <p>Hazard Ratio (HR) 1,00 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,67–1,49; p = 0,496)</p> <p>Durch das hohe Cross-over von Chemotherapie zu Ceritinib könnten die Ergebnisse für das OS zuungunsten von Ceritinib verzerrt sein. Zu beweisen bzw. quantifizieren ist dies anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht.</p> <p>Morbidität</p> <p>Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten eingereicht; Grund sind vor allem die deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten für diese Endpunkte in den beiden Behandlungsgruppen (s. o.). Eine fortgeführte Erhebung dieser Endpunkte – über eine Progression nach den RECIST-Kriterien hinaus – hätte diesbezüglich vermutlich ausreichend verwertbare Ergebnisse geliefert.</p> <p>UE</p> <p>Durch die unterschiedliche Behandlungsdauer und die hohe Cross-over-Rate besteht für die Erhebung der Toxizität ein hohes</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die Operationalisierung „Zeit bis zum ersten Ereignis“.</p> <p>SUE: 11,9 Mo CER vs. 10,1 Mo CHE; HR 0,69 (95 % CI 0,43–1,08)</p> <p>schwere UE: 2,1 Mo CER vs. 1,1 Mo CHE; HR 0,79 (95 % CI 0,57–1,08)</p> <p>Die Zeit bis zum Abbruch wegen UE wurde nicht bestimmt.</p> <p>Ein höherer Anteil an Patienten mit SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE im Ceritinib-Arm kann bei der unterschiedlichen Therapiedauer nicht zuverlässig interpretiert werden. Immerhin zeigt sich ein höherer Anteil an Patienten mit SUE, schweren UE und Abbruch wegen UE unter Ceritinib.</p> <p>SUE: 42,6 % CER vs. 37,9 % CHE; p = 0,104</p> <p>schwere UE: 77,4 % CER vs. 63,7 % CHE; p = 0,133</p> <p>Abbruch wegen UE: 15,7 % CER vs. 9,7 % CHE; p = 0,763</p> <p>Somit kann ein höherer Schaden von Ceritinib nicht sicher ausgeschlossen werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schließt sich dieser Bewertung bzgl. der spezifischen UE an.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Die vorgelegte ASCEND-5-Studie lässt aus methodischen Gründen nur eine eingeschränkte Bewertung von Ceritinib zu. Für einen Überlebensvorteil ergab sich kein Anhaltspunkt; dies kann allerdings durch die hohe Cross-over-Rate bedingt sein. Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität können aus methodischen Gründen nicht zwischen den Behandlungsarmen verglichen werden. Die Auswertung der Toxizität ergibt keinen Anhaltspunkt für einen geringeren oder größeren Schaden gegenüber einer Chemotherapie.</p> <p>Ceritinib zeigt nach Vorbehandlung mit Crizotinib und platinbasierter Chemotherapie gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Hemmung des Tumorwachstums: Das progressionsfreie Überleben wird um 3,8 Monate verlängert (5,4 vs. 1,6 Monate), die Tumoransprechraten sind deutlich höher. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Ceritinib konnte in der Studie aber nicht gezeigt werden, möglicherweise aufgrund der hohen Cross-over-Rate. Die vorgelegten Daten reichen deshalb aus Sicht der AkdÄ nicht aus, um einen Zusatznutzen zweifelsfrei zu belegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2</p> <p>Es wurden hierzu keine Daten eingereicht. In der ASCEND-5-Studie wurden nur Patienten behandelt, die für eine Chemotherapie geeignet waren, 94 % wiesen einen ECOG-Score von 0 oder 1 auf. Eine Übertragung der Ergebnisse auf chemotherapieungeeignete Patienten ist nicht möglich.</p> <p>Somit kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Ceritinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem NSCLC, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie und mit Crizotinib behandelt wurden, nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 23. Januar 2017). 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE kompakt): Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 für den Zeitraum 2014. Bonn, Stand: 11. August 2016.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 23. Januar 2017). Berlin, Stand November 2015.

4. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 17. Januar 2017). Berlin, Stand: November 2016.
5. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Februar 2016.
7. Besse B, Adjei A, Baas P et al.: 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475-1484.
8. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR: Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1039-1049.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-Small Cell Lung Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (Letzter Zugriff: 16. Januar 2017). Fort Washington, Version 3.2017, Stand: 16. November 2016.
10. Shaw AT, Kim DW, Mehra R et al.: Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 1189-1197.
11. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Zykadia® 150 mg Hartkapseln". Stand: September 2016.
12. A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-label Study of Oral LDK378 Versus Standard Chemotherapy in Adult Patients With ALK-rearranged (ALK-positive) Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Been Treated Previously With Chemotherapy (Platinum Doublet) and Crizotinib: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828112> (Letzter Zugriff: 23. Januar 2017). Letzter Zugriff: 13. Januar 2017.
13. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
14. Rauch G, Kieser M, Ulrich S et al.: Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 74-80.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.