

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 4 A**

*Adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	25
4.2.1 Fragestellung.....	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	64
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	80
4.3.1.3.2 Morbidität: Rezidive - RCT.....	87

4.3.1.3.3	Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) – RCT .....	94
4.3.1.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 – RCT .....	101
4.3.1.3.5	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT .....	111
4.3.1.3.5.1	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse .....	113
4.3.1.3.5.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT .....	117
4.3.1.3.5.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm .....	125
4.3.1.3.5.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm .....	126
4.3.1.3.5.5	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse .....	127
4.3.1.3.5.6	Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen .....	130
4.3.1.3.6	Subgruppenanalysen – RCT .....	133
4.3.1.3.6.1	Geschlecht .....	144
4.3.1.3.6.2	Alter bei Screening .....	145
4.3.1.3.6.3	Abstammung .....	147
4.3.1.3.6.4	EGFR-Mutationstyp .....	147
4.3.1.3.6.5	Krankheitsstadium, UICC Edition 7 .....	148
4.3.1.3.6.6	Krankheitsstadium, UICC Edition 8 .....	149
4.3.1.3.6.7	Adjuvante Chemotherapie .....	150
4.3.1.3.6.8	Raucherstatus .....	152
4.3.1.3.6.9	Region .....	153
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	154
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	155
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	155
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	155
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	155
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	156
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	156
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	158
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	158
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	158
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	158
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	159
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	160
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	161
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	161
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	161
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	161
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	162
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	162
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	162

4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	163
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	163
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	164
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	164
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	167
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	175
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	175
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	175
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	175
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	176
4.6	Referenzliste.....	177
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>186</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/     Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>191</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>194</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>199</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>298</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>327</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA.....	19
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	28
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie ADAURA.....	38
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Studie ADAURA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben .....	83
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Rezidive.....	87
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie .....	94

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-24: Art der ersten Folgetherapie für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt SF-36 .....	101
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-28: Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Mittlere Veränderung der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) und psychischen Gesundheit (MCS) (Reduktion um $\geq 9,423$ bzw. $\geq 9,618$ Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse .....	111
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und bei $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	125
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	127
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	128
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	136

Tabelle 4-41: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAURA.....	137
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsstadium, UICC Edition 8“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „adjuvante Chemotherapie“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „adjuvante Chemotherapie“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	156
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	156
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	156
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	157
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	157
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	159

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	160
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	160
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	160
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	162
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA.....	168
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	174
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAURA (D5164C00001).....	298
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAURA.....	328



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für die körperliche Gesundheit (PCS) des SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für die psychische Gesundheit (MCS) des SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um $\geq 9,423$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der psychischen Gesundheit (MCS) des SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um $\geq 9,618$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie ADAURA für den Datenschnitt 11.04.2022.....	325
Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie ADAURA für den Datenschnitt 27.01.2023.....	326

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastischen Lymphomkinase
AMice	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BP	Bodily Pain (körperliche Schmerzen)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
CRF	Case Report Form
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
CYP	Cytochrom P450
d.h.	das heißt
DCO	Data Cut-Off (Datenschnitt)
DFS	Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFRm	EGFR-Mutation
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT-Nummer	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Nummer
Ex19del	Exon-19-Deletion
FAS	Full Analysis Set
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
ggf.	gegebenenfalls
GH	General Health (Allgemeine Gesundheitswahrnehmung)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HbsAg	Hepatitis-B-Virus Surface Antigen
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienzvirus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LH	Luteinisierendes Hormon
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MCS	Mental Component Summary (psychische Gesundheit)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MH	Mental Health (psychisches Wohlbefinden)
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
MRD	Measurable Residual Disease (minimale Resterkrankung)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N	Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten
NC	not calculable (nicht berechenbar)
NCT	National Clinical Trial-Nummer
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
p.o.	per os
PCS	Physical Component Summary (körperliche Gesundheit)
PF	Physical Functioning (körperliche Funktionsfähigkeit)
PK	Plasmakonzentration
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QT	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
QTcF	Friderica Corrected QT (frequenzkorrigierte QT nach Friderica)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Absolute Risikodifferenz
RE	Role-Emotional (emotionale Rollenfunktion)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RoW	Rest of the World
RP	Role-Physical (körperliche Rollenfunktion)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF	Social Functioning (soziale Funktionsfähigkeit)
SF-36	Short Form Health 36 (Gesundheitsfragebogen)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TFST	Time to first subsequent therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM-Klassifikation	Tumor-Node-Metastases-Klassifikation (Tumor-Lymphknoten-Metastasen-Klassifikation)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
VT	Vitality (Vitalität)
WHO	World Health Organization
WHO-PS	World Health Organization-Performance Status
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

AstraZeneca bekennt sich zu Inklusion und Vielfalt. Deswegen ist es uns wichtig, auch Trans\*- und nicht-binäre Menschen in unserer Sprache zu berücksichtigen. Quellen werden dabei immer korrekt zitiert, sodass in diesem Dokument teilweise von Patient:innen, teilweise von Patienten die Rede ist.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Einleitung

Bis zur hier gegenständlichen Zulassung von Osimertinib am 21.05.2021 stand für die adjuvante Behandlung der Stadien IB-IIIa des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vollständiger Tumorresektion keine zugelassene, zielgerichtete Therapiemöglichkeit zur Verfügung, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 (Ex19del) oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen. Als TKI der dritten Generation mit hoher Bindungsaffinität zum EGFR wirkt Osimertinib effektiv und nachhaltig bei Vorliegen der EGFR-Mutationen Ex19del und L858R.

Bereits mit dem im Juli 2021 beim G-BA eingereichten Nutzendossier (Vorgangsnummer: 2021-07-01-D-701) konnten aussagekräftige Ergebnisse zum Therapievorteil einer adjuvanten Behandlung mit Osimertinib bei Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Ex19del oder L858R-Mutationen aufweisen, vorgelegt werden. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde befristet, um im Anschluss, basierend auf reiferen Daten zum OS und zu den Rezidiven, den Zusatznutzen für Osimertinib quantifizieren zu können.

Die erneute Nutzenbewertung soll nun basierend auf den finalen Daten zu den Rezidiven vom 11.04.2022 sowie den finalen Daten zum OS vom 27.01.2023 erfolgen.

### Fragestellung

Wie groß sind die Wahrscheinlichkeit sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patient:innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)?

### Patientenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit einem NSCLC im Stadium IB-IIIa mit aktivierenden Mutationen des EGFR in Exon 19 (Ex19del) oder Exon 21 (L858R) nach vollständiger Tumorresektion.

### Intervention

Die Dosierung von Osimertinib als Monotherapie beträgt für die adjuvante Behandlung 80 mg einmal täglich in Tablettenform bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht tolerierbarer Toxizität.



## **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie wurde im Beratungsgespräch am 25.05.2023 (Beratungsanforderung 2023-B-061) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

### ***Teilpopulation 1***

***Beobachtendes Abwarten*** stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Ex19del oder L858R des EGFR dar, die nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, oder für diese nicht geeignet sind bzw. im Falle der Patient:innen im Stadium IB gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen keine Indikation aufweisen.

### ***Teilpopulation 2***

***Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel*** (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit Ex19del oder L858R des EGFR dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für diese aber geeignet sind.

## **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgte in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben (OS)

### ***Morbidität***

- Rezidive
- Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Short Form Health-36 (SF-36)

### ***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse (UE) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

### **Datenquellen**

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche wurde die Studie ADAURA (D5164C00001) als einzige relevante Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3 sowie Abschnitt 4.3.1.1).

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Identifizierung relevanter Studien mit Osimertinib wurden die in Tabelle 4-2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die mittels systematischer Literaturrecherche sowie Studienregistersuche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

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

Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens bilden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 11.04.2022 (aktuellster Datenschnitt für Rezidive, SF-36 und Sicherheit) und 27.01.2023 (aktuellster Datenschnitt für OS und TFST) der randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Phase-III-Studie ADAURA.

Basierend auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement für randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) werden das Design und die Methodik der Studie ADAURA beschrieben (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Studien- und Endpunktebene unter Berücksichtigung der Informationen aus dem statistischen Analyseplan (SAP), dem Studienprotokoll (CSP) und dem Studienbericht (CSR) zur Studie ADAURA bewertet (Anhang 4-F). Die Aussagekraft der Nachweise wurde gemäß dem IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt eingestuft.

In Abschnitt 4.3.1.3 wurden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zum jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt und für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Ebenso wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt und die Ergebnisse, für die ein Beleg ( $p$ -Wert  $<0,05$ ) für eine Effektmodifikation vorliegt, dargestellt und eingeordnet (Abschnitt 4.3.1.3.6).

Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Für binäre Analysen wurden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) jeweils mittels logistischem Regressionsmodell, Log-Binomial-Modell bzw. Binomial-Modell berechnet. Für die Analyse von kontinuierlichen Daten wurde die Differenz der mittleren Veränderung (MWD) des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels Mixed Model Repeated Measures (MMRM). Zur Feststellung der klinischen Relevanz wurde zusätzlich die Effektgröße Hedges' g als standardisierte MWD herangezogen. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-KI und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

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

Die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ADAURA. Die Studie ADAURA umfasste dabei die Patient:innen, die alle indizierten adjuvanten Behandlungsoptionen bereits erhalten haben oder für diese nicht geeignet waren. Letzteres traf zu, wenn aufgrund des Krankheitsstadiums die adjuvante Chemotherapie nicht indiziert war (Stadium IB) oder aufgrund von patientenspezifischen Faktoren keine Eignung für eine adjuvante Chemotherapie vorlag (Teilpopulation 1). Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach vollständiger Tumoresektion wurde von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt vor Einschluss in die Studie ADAURA getroffen. Die Patient:innen aus der Studie ADAURA können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In der Studie ADAURA waren sämtliche Studienteilnehmer:innen sowie das Prüfpersonal verblindet, und auch hinsichtlich allen weiteren, die Studiendurchführung betreffenden Aspekte wird das Verzerrungspotential insgesamt als niedrig bewertet, sodass auf Grundlage der vorgelegten Evidenz ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Teilpopulation 1 abgeleitet werden kann.

Für Patient:innen, die noch keine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, für diese jedoch grundsätzlich geeignet wären (Teilpopulation 2), liegt keine wissenschaftliche Evidenz für Osimertinib im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie vor. Ein Zusatznutzen wird für diese Population nicht abgeleitet.

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Studie ADAURA, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>ADAURA</b>						
<b>Mortalität<sup>e</sup></b>						
Gesamtüberleben (OS) <sup>e</sup>	42/339 (12,4)	NE [NE; NE]	82/343 (23,9)	NE [NE; NE]	<b>HR: 0,4912</b> <b>[0,3440; 0,7014]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatz- nutzen
<b>Morbidität</b>						
Rezidive						
Krankheitsfreies Überleben (DFS) <sup>e</sup>	94/339 (27,7)	65,8 [61,7; NE]	211/343 (61,5)	28,1 [22,1; 35,0]	<b>HR: 0,27</b> <b>[0,21; 0,34]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatz- nutzen
Rezidivrate <sup>f</sup>	94/339 (27,7)	-	211/343 (61,5)	-	<b>RR: 0,45</b> <b>[0,37; 0,54]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) <sup>e</sup>	89/339 (26,3)	NE [NE; NE]	201/343 (58,6)	34,7 [28,8; 44,6]	<b>HR: 0,28</b> <b>[0,22; 0,35]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>SF-36</b> Körperliche Gesundheit (PCS)						Zusatz- nutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,423 Punkte)	57/339 (16,8)	NE [NE; NE]	53/343 (15,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,99 [0,68; 1,44] 0,9444	
<b>SF-36</b> Psychische Gesundheit (MCS)						
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,618 Punkte)	98/339 (28,9)	NE [NE; NE]	89/343 (25,9)	NE [NE; NE]	HR: 1,01 [0,76; 1,35] 0,9276	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>Sicherheit<sup>g</sup></b>						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	79/337 (23,4)	NE [NE; NE]	48/343 (14,0)	NE [NE; NE]	<b>HR: 1,55</b> <b>[1,09; 2,19]</b> <b>0,0142</b>	Nachteil gegenüber beobachten- dem Abwarten
Schwerwiegende UE (SUE)	68/337 (20,2)	NE [NE; NE]	47/343 (13,7)	NE [NE; NE]	HR: 1,28 [0,88; 1,84] 0,1932	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43/337 (12,8)	NE [NE; NE]	9/343 (2,6)	NE [NE; NE]	<b>HR: 3,44</b> <b>[1,99; 5,93]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>h</sup> Interstitielle Lungen- erkrankung und Pneumonitis	11/337 (3,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	<b>HR: NC</b> <b>[NC; NC]</b> <b>0,0011</b>	
Datenschnitt: 11.04.2022 (Rezidive, SF-36 und Sicherheit) Datenschnitt: 27.01.2023 (OS und TFST) a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Ein HR <1 bzw. RR begünstigt Osimertinib. e: Analyse mittels stratifiziertem Log-Rank-Test nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den Angaben im IVRS. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. f: Analyse des RR basiert auf Log-Binomial-Modell. g: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. h: Es werden nur statistisch signifikante UE von besonderem Interesse dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

### ***Mortalität***

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum Datenschnitt vom 27.01.2023 nach einer medianen Beobachtungszeit von ca. 5 Jahren ein schon früh einsetzender, deutlicher klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440; 0,7014];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko zu versterben, wurde durch den Einsatz von Osimertinib mehr als halbiert. Bis zum Datenschnitt waren im Osimertinib-Arm 12,4% und im Placebo-Arm 23,9% der Patient:innen verstorben. Nach 5 Jahren waren im Osimertinib-Arm noch 87,6% der Patient:innen am Leben, im Placebo-Arm hingegen nur 77,7% der Patient:innen. Somit zeigt sich, dass durch frühzeitigen Einsatz von Osimertinib als adjuvante Behandlung nicht nur unmittelbar ein Rezidiv der Erkrankung verhindert werden kann, sondern den Patient:innen zusätzlich langfristig ein erheblicher Überlebenszugewinn ermöglicht wird. Dies ist in der vorliegenden Indikation vor dem Hintergrund der kurativ intendierten Behandlung einzigartig und bestätigt den therapeutischen Mehrwert von Osimertinib im Hinblick auf eine Verbesserung der Chance auf Heilung in der vorliegenden Indikation.

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich aufgrund des deutlichen klinisch relevanten und bisher nicht erreichten Effektes ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

### ***Morbidität***

#### *Rezidive*

Bei Patient:innen in den NSCLC-Stadien IB-IIIa erfolgt die Behandlung mit einer kurativen Intention. Dazu erfolgt eine Komplettresektion, je nach Stadium und Behandlungssituation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Das Auftreten von Rezidiven spiegelt in der adjuvanten Therapiesituation das Scheitern des Heilungsversuchs wider. Die Überlebensprognose verschlechtert sich nach Auftreten eines Rezidivs deutlich und bedeutet zumeist den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation. Diese Folgen wie auch die erneute Notwendigkeit von Untersuchungen und ggf. weiteren Eingriffen stellen für die Patient:innen eine große physische und psychische Belastung dar. Die Vermeidung von Rezidiven ist daher unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie ADAURA traten bis zum Datenschnitt vom 11.04.2022 bei deutlich weniger Patient:innen im Osimertinib-Arm (27,7%) Rezidive oder Todesfälle auf als im Kontrollarm, in dem bereits mehr als die Hälfte ein Rezidiv entwickelt hatte oder verstorben war (61,5%). Dieser Unterschied in Form einer Halbierung des Rezidivrisikos war statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,54];  $< 0,0001$ ).

In der Literatur sowie in onkologischen Fachkreisen wird der Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs mit etwa 3 Jahren angegeben, danach treten Rezidive nur noch vereinzelt auf. Entsprechend wird in den offiziellen Leitlinien in den ersten 2 Jahren nach Resektion eine engmaschige Nachsorge empfohlen, die nach diesem Zeitraum von 2 Jahren in einer abnehmenden Frequenz erfolgen soll. Da alle Patient:innen mindestens 3 Jahre und 75% mindestens 4 Jahre vor diesem Datenschnitt randomisiert wurden und demzufolge ausreichend lange für ein Rezidiv nachbeobachtet werden konnten, deckt dies den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs ab und ermöglicht eine fundierte Bewertung der Wirksamkeit von Osimertinib in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Heilungschance in der adjuvanten Therapiesituation des EGFRm NSCLC. Diese bisher nicht erreichte erhebliche Reduktion von Rezidiven ist für die Patient:innen durch die deutlich verbesserte Überlebensprognose von höchster Relevanz und zeigt den stark ausgeprägten und früh einsetzenden Vorteil von Osimertinib als adjuvante Therapie gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

Im Rahmen der Studie ADAURA wurde auch die Zeit bis zum Rezidivereignis oder Tod ausgewertet. Durch die Abwesenheit einer potenziell nicht mehr heilbaren Erkrankung erhalten die Patient:innen einen Zugewinn an Lebenszeit, in der sie sich deutlich weniger mit der Erkrankung und ihrer Behandlung beschäftigen müssen. Diesen krankheitsfreien Zustand möglichst lange aufrechtzuerhalten ist neben der absoluten Aussage, ob eine Heilung tatsächlich erfolgt ist, ebenso wichtig für die einzelnen Patient:innen. Die Ereigniszeitanalyse bestätigt den Vorteil von Osimertinib, da hier das Risiko für das Auftreten von Rezidiven oder Tod unter Osimertinib im Vergleich zu Placebo im Beobachtungszeitraum um 73% gesenkt werden konnte (HR [95%-KI]: 0,27 [0,21; 0,34];  $p < 0,0001$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug analog dazu unter Osimertinib 65,8 Monate, unter Placebo jedoch nur 28,1 Monate.

#### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)*

Das Einleiten der ersten Folgetherapie ist die Konsequenz des gescheiterten Heilungsversuchs und die klinische Bestätigung des Rezidivs der Erkrankung. Ärzt:innen sowie Patient:innen treffen gemeinsam die Entscheidung über die Aufnahme einer weiteren Behandlung der nun zumeist schwerwiegenden Erkrankungssituation. Je nach Biomarkerstatus, Art und Lokalisation der Metastasierung sowie Ausbreitung des Tumors können die dann entsprechend eingesetzten Folgetherapien nach einem Rezidiv mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Das Wissen um die nun schlechtere Überlebensprognose stellt zudem eine psychische Belastung für die Patient:innen dar.

Im Osimertinib-Arm erhielten im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant weniger Patient:innen eine erste Folgetherapie oder verstarben (26,3% vs. 58,6%). Dabei war das Risiko im Osimertinib-Arm für den Erhalt einer ersten Folgetherapie oder Tod um 72% reduziert (HR [95%-KI]: 0,28 [0,22; 0,35];  $p < 0,0001$ ).

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung in den Endpunkten Rezidive und Folgetherapien nach Rezidiv ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse zum Fragebogen SF-36 vom Datenschnitt 11.04.2022 mit den Auswertungen zu den aggregierten Summenscores körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) lassen Rückschlüsse auf die Veränderung des körperlichen und psychischen Gesundheitszustands der Patient:innen unter der Behandlung mit Osimertinib und Placebo zu. Da Patient:innen nach adjuvanter Therapie tumorfrei und weitestgehend asymptomatisch sind, wurde mit dem SF-36 ein generischer Fragebogen anstelle eines lungenkrebspezifischen Fragebogens gewählt.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg bis Woche 156 auf einem hohen Niveau ( $\geq 80\%$ ) und erlauben somit belastbare Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Studie ADAURA waren die Ausgangswerte (Baseline) der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit zu Studienbeginn für beide Behandlungsarme vergleichbar und zeigen, dass die Studienteilnehmer:innen eine insgesamt gute Lebensqualität hatten.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,44];  $p=0,9444$ ) und der MCS (HR [95%-KI]: 1,01 [0,76; 1,35];  $p=0,9276$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Zeitverlauf blieben die Mittelwerte für beide Funktionsskalen bis zur Woche 156 nahezu stabil.

Insgesamt konnte die gute Lebensqualität im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen, aber auch ein etwaiger Nachteil, gegenüber *beobachtendem Abwarten* somit **nicht belegt**.

### ***Sicherheit***

In der Studie ADAURA wurde das Sicherheitsprofil von Osimertinib mit einer Placebo-Kontrolle verglichen. Hinsichtlich der UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  liegt für Osimertinib im Vergleich zu Placebo ein Nachteil vor, dessen Ausmaß jedoch gering ist (HR [95%-KI]: 1,55 [1,09; 2,19];  $p=0,0142$ ). Die Risiken, ein SUE zu erleiden, unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant voneinander (Osimertinib: 20,2%; Placebo: 13,7%; HR [95%-KI]: 1,28 [0,88; 1,84];  $p=0,1932$ ). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zwar häufiger auf (Osimertinib: 12,8%; Placebo: 2,6%), ist jedoch für onkologische Therapien insgesamt als vergleichsweise niedrig einzustufen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,44 [1,99; 5,93];  $p<0,0001$ ).



Die Sicherheitsdaten der Studie ADAURA stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Insgesamt wurde Osimertinib von dem größten Teil der Studienteilnehmer:innen gut toleriert. Im Regelfall können UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, gut behandelt werden. Dies wird unterstützt von den Studienergebnissen des Fragebogens SF-36, die zeigen, dass Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein **Nachteil gegenüber beobachtendem Abwarten**, der jedoch die erheblichen Vorteile bei der Mortalität und der Morbidität nicht in Frage stellt.

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

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann durch die deutlich verlängerten Beobachtungszeiträume aller patientenrelevanten Endpunkte der Zusatznutzen von Osimertinib im AWG abschließend bewertet werden. Insbesondere wird nun der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven vollständig abgedeckt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib, der für die Patient:innen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung in Form einer Halbierung des Sterberisikos darstellt. Auch hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens bzw. der Rezidivrate wird durch die Gabe von Osimertinib ein erheblicher Behandlungsvorteil erzielt. Die vom G-BA in den tragenden Gründen zum letzten Beschluss benannten Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf den Ergebnissen zur körperlichen Gesundheit des SF-36) zeigen sich aufgrund höherer Datenreife zum aktuellen Datenschnitt nicht mehr. Die aktualisierten Daten zur Sicherheit bestätigen weiterhin die für eine onkologische Therapie gute Verträglichkeit von Osimertinib.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind im adjuvanten NSCLC einmalig und bestätigen die unmittelbare Relevanz von Osimertinib in der vorliegenden Behandlungssituation, in der eine Heilung der Erkrankung noch möglich ist. Patient:innen können durch den frühzeitigen Einsatz von Osimertinib nicht nur von einer deutlich verlängerten Krankheitsfreiheit bzw. einer kompletten Verhinderung eines Rezidivs der Erkrankung profitieren, sondern auch insgesamt infolgedessen von einem enormen, schon früh einsetzenden und langanhaltenden Überlebensvorteil. Insgesamt lässt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Osimertinib feststellen und somit vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes nun ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

## 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.*

### Fragestellung

Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB-III A, deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen (1).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osimertinib in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

**Patientenpopulation**

Der Zusatznutzen wird für erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-III A mit aktivierenden Mutationen des EGFR in Exon 19 (Ex19del) oder Exon 21 (L858R) nach vollständiger Tumorresektion bestimmt (1).

**Intervention**

Osimertinib in der Monotherapie wird gemäß Fachinformation oral einmal täglich mit einer Dosis von 80 mg verabreicht (1).

**Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie wurde im Beratungsgespräch am 25.05.2023 vom G-BA festgelegt (2). Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

***Teilpopulation 1***

***Beobachtendes Abwarten*** stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium IB-III A mit Ex19del oder L858R des EGFR dar, die nach vollständiger Tumorresektion nach einer vorherigen adjuvanten platinbasierten Chemotherapie erhalten haben, oder für diese nicht geeignet sind bzw. im Falle der Patient:innen im Stadium IB gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen keine Indikation aufweisen.

***Teilpopulation 2***

***Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel*** (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums stellt die zVT für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC im Stadium II-III A mit Ex19del oder L858R des EGFR dar, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für diese aber geeignet sind.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patienten-relevanten Endpunkte:

#### ***Mortalität***

- OS

#### ***Morbidität***

- Rezidive
- TFST

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- SF-36

#### ***Sicherheit***

- UE nach MedDRA

### **Studientypen**

Die Nutzenbewertung von Osimertinib erfolgt auf Basis von RCT.

#### **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.*

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung werden in der nachfolgenden Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Studienpopulation</b>	<p><b>Teilpopulation 1</b> Erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit Ex19del oder L858R des EGFR, welche nach vollständiger Tumorresektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind bzw. im Falle der Patient:innen im Stadium IB gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen keine Indikation aufweisen</p> <p><b>Teilpopulation 2</b> Erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium II-IIIa mit Ex19del oder L858R des EGFR, die nach vollständiger Tumorresektion noch keine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, für diese aber geeignet sind</p>	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entsprechen
<b>Intervention</b>	Osimertinib 80 mg einmal täglich in Tablettenform gemäß Fachinformation <sup>a</sup>	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema, die nicht der Fachinformation entspricht
<b>Vergleichstherapie</b>	<p><b>Teilpopulation 1</b> Beobachtendes Abwarten</p> <p><b>Teilpopulation 2</b> Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums</p>	Abweichende Vergleichstherapie
<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
<b>Studientyp</b>	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
<b>Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht</li> <li>• Publikation in englischer oder deutscher Sprache</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reviews</li> <li>• Nachrichtenartikel</li> <li>• Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen</li> <li>• Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse oder laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse.</li> <li>• In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.</li> </ul>
<p>a: Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.</p> <p>b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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.*

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 16.04.2024 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (3). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 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://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/arzneimittel-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 Suche nach Studien in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde gemäß Dossiervorlage in den Datenbanken [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) (EU-CTR), dem Suchportal der WHO ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Suchportal AMIce durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.04.2024). Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **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 –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, 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.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

*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.*

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Wirkstoffname Osimertinib, Handelsname TAGRISSO® sowie der Synonyme AZD9291, AZD 9291, AZD-9291 und Mereletinib (ehemaliger potenzieller Freiname) durchsucht (Suchzeitpunkt: 17.04.2024). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **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.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin geprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Die Liste der im Volltext ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

#### **Suche in Studienregistern**

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5). Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen auf der Seite der AMice und der EMA in Anhang 4-D wurde gemäß Verfo verzichtet.

### Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion, falls notwendig unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst und relevante Studien dem Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5) hinzugefügt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerFO verzichtet.

#### 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 von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials der Studie ADAURA erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F). Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR miteinander verglichen (4-12).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben von G-BA und IQWiG (13, 14). Die Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Studien- und Endpunktebene sind in Anhang 4-F dargestellt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (4-12). Die Beschreibung erfolgt anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses der einzelnen für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte in Anhang 4-E hinterlegt.

---

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

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

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

#### 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.*

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet die Studie ADAURA. Diese wird herangezogen, um den Zusatznutzen für die Teilpopulation 1 zu bestimmen. Für Teilpopulation 2 wurde keine wissenschaftliche Evidenz für Osimertinib im Vergleich zur zVT „eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von beobachtendem Abwarten für Patient:innen im Stadium IB und postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin und Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patient:innen im fortgeschrittenen Stadium) unter Berücksichtigung des Tumorstadiums“ identifiziert.

#### **Patientencharakteristika**

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistische Maße der Patientencharakteristika der Studie ADAURA dargestellt. Zusätzlich zu diesen Patientencharakteristika erfolgt gemäß Vorgabe des G-BA die Darstellung der Krankheitsstadien bei Diagnose nach der Union for International Cancer Control (UICC) Edition 8.

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie ADAURA

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
<b>Demografische Angaben</b>	
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Geschlecht Männlich Weiblich	N (%)
Abstammung Weiß Asiatisch Andere Fehlend	N (%)
Ethnizität Hispanisch oder Latino Asiatisch (nicht chinesisch oder japanisch) Chinesisch Japanisch Andere	N (%)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Vorherige adjuvante Chemotherapie IB II IIIA	N (%)
Raucherstatus nie geraucht aktiver Raucher ehemaliger Raucher	N (%)
<b>Krankheitscharakteristika</b>	
WHO Performance Status 0 1	N (%)
Krankheitsstadium bei Diagnose, UICC Edition 7 IB IIA IIB IIIA	N (%)
Krankheitsstadium bei Diagnose, UICC Edition 8 IB IIA IIB IIIA	N (%)

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
EGFR-Mutation Ex19del L858R	N (%)
Histologischer Typ Adenokarzinom: azinär Adenokarzinom: papillär, bösartig Adenokarzinom: bösartig Adenokarzinom: bronchiolo-alveolär Adenokarzinom: solide mit Schleimbildung Bronchialkarzinom (Nicht spezifiziert) Karzinom, adenosquamös, bösartig Andere	N (%)
Resektionstyp Lobektomie Manschettenresektion Bilobektomie Pneumonektomie	N (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Teilpopulation 1 werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beschrieben. Die Endpunkte werden gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet.

#### *Mortalität*

- OS

#### *Morbidität*

- Rezidive
- TFST

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- SF-36

#### *Sicherheit*

- UE (unabhängig vom Schweregrad)
  - gesamt
  - nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT) mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm



- Schwere UE
  - gesamt
  - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
  - gesamt
  - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- UE von besonderem Interesse
  - gesamt
  - schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - schwerwiegend
- Therapieabbruch aufgrund von UE
  - gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### *Operationalisierung*

Das Gesamtüberleben war in der Studie ADAURA definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient:in die Behandlung mit der randomisierten Therapie abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Patient:innen, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor Datenschnitt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert (6, 9, 12).

#### *Validität*

Die Validität des Endpunkts OS ist gegeben. Durch die eindeutige und objektive Definition, die objektive Messbarkeit des OS und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das OS häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (15).

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung des Überlebens ist gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der Verfo ein patientenrelevanter Endpunkt und von direktem Nutzen für die Patient:innen (13).

## Morbidität

### *Rezidive*

#### *Operationalisierung*

Rezidive beschreiben das Wiederauftreten der Erkrankung nach vollständiger Resektion. In der Studie ADAURA wird das Rezidiv in lokale/regionäre Rezidive oder Fernrezidive kategorisiert. Diese Ereignisse sind wie folgt operationalisiert:

- Das lokale oder regionäre Rezidiv ist definiert als Rezidiv im Bereich des Tumorbetts, Hilums oder in den mediastinalen Lymphknoten. Das lokoregionäre Rezidiv der Erkrankung muss zytologisch/histologisch bestätigt werden.
- Ein Fernrezidiv ist definiert als Verbreitung der Erkrankung außerhalb des Bereichs des Tumorbetts, Hilums oder den mediastinalen Lymphknoten. Fernrezidive sollten durch radiologische Untersuchung und/oder histopathologische Bestätigung, sofern die metastatische Läsion für die Biopsie leicht zugänglich ist, diagnostiziert werden.

Ferner wird auch der Tod jedweder Ursache als Ereignis eingeschlossen, sofern zuvor kein Rezidiv diagnostiziert wurde. Der Endpunkt Rezidive wird ausgewertet mittels Ereigniszeitanalyse (DFS) sowie Binäranalyse (Rezidivrate). Die Arten der Rezidive, die in den Ereignissen des Endpunktes Rezidive erfasst werden, werden gesondert aufgeführt (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.2).

#### Krankheitsfreies Überleben (DFS)

DFS ist definiert als die Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs), unabhängig davon, ob die Studienteilnehmer:innen die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Therapie vor dem Rezidiv erhalten haben (d.h. Tag des DFS-Ereignisses – Tag der Randomisierung +1). Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Krankheit aufwiesen oder nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert. Patient:innen, die nach mindestens zwei fehlenden Studienvisiten ein Wiederauftreten der Erkrankung aufwiesen oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor den fehlenden Studienvisiten zensiert. Wenn eine Patient:in keine auswertbaren Visiten oder keine Daten zur Baseline hatte, wurde an Tag 1 zensiert, sofern die Patient:in nicht innerhalb von zwei Visiten zur Baseline verstarb.

### Rezidivrate

Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erleiden oder versterben. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes.

### *Validität*

Der Endpunkt Rezidive wurde mithilfe bildgebender sowie zytologischer/histologischer Verfahren erhoben (5). Die bildgebenden Verfahren, die für die radiologische Erhebung des Rezidivs verwendet werden, sind CT-Scans der Brust und des Abdomens (einschließlich Leber und Nebenniere) mit Kontrastmittel. In den seltenen Fällen, in denen Patient:innen mit Unverträglichkeit auf das Kontrastmittel reagieren, ist das bevorzugte bildgebende Verfahren der CT-Scan der Brust ohne Kontrastmittel und der MRT-Scan des Abdomens mit Kontrastmittel, jedoch ist auch ein kontrastfreier CT-Scan des Abdomens akzeptabel (16, 17). Ein CT- oder MRT-Scan des Gehirns zählt zum Therapiestandard und muss vor der Operation/Randomisierung in der Studie ADAURA durchgeführt werden. Die Daten werden wie im CSP angegeben und in Übereinstimmung mit den gegebenen Anweisungen doppelt verblindet erhoben, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Zentren gewährleistet ist. Auf diese Weise ist das Auftreten eines Rezidivs objektiv bewertbar und als valider Endpunkt einzustufen. Da alle Patient:innen bis 3 Jahre und 75% der Patient:innen bis 4 Jahre vor dem finalen Datenschnitt für Rezidive (11.04.2022) randomisiert wurden und dementsprechend für das Auftreten von Rezidiven nachbeobachtet werden konnten, deckt dies auch den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs ab und bietet somit eine fundierte Bewertbarkeit von Rezidiven (11, 17-21).

### *Patientenrelevanz*

Beim Endpunkt Rezidive handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Komponenten der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Patient:innen sind nach vollständiger Tumorresektion (R0) und ggf. adjuvanter platinbasierter Chemotherapie tumorfrei (5, 11). Tritt die Erkrankung nach einer vollständigen Tumorresektion in Form eines Rezidivs erneut auf, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztendlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben.

Da das Auftreten von Rezidiven in der adjuvanten Therapiesituation den Misserfolg des kurativen Therapieansatzes widerspiegelt, hat auch der G-BA in vorangegangenen Verfahren zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien beim NSCLC die Patientenrelevanz von Rezidiven bestätigt (22, 23). Ferner stellen Rezidive auch im Rahmen des Bewertungsinstrumentes der Magnitude of Clinical Benefit Scale der European Society for Medical Oncology (ESMO) einen entscheidenden Parameter zur Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei soliden Tumoren dar (24). Auch die EMA sieht die Vermeidung von Rezidiven als klinisch bedeutsamen Vorteil für Patient:innen und empfiehlt DFS als primären bzw. sekundären Endpunkt für Studien in der kurativen Behandlungssituation (25).

In den frühen Stadien des NSCLC ist der Anteil an Patient:innen, die ein Rezidiv entwickeln, trotz der kurativen Absicht der Behandlung weiterhin hoch (16, 26). So beträgt der Anteil der Patient:innen, die innerhalb von ca. 5 Jahren ein Rezidiv erleiden, etwa 40% im Stadium IB, 52% im Stadium II und ca. 75% im Stadium IIIA (17). Diese treten zu einem Großteil innerhalb der ersten 3 Jahre nach Behandlung auf (18-21, 27-29). Entsprechend wird in den offiziellen Leitlinien in den ersten 2 Jahren nach Resektion eine engmaschige Nachsorge empfohlen, die nach diesem Zeitraum in einer abnehmenden Frequenz erfolgen soll (16, 17, 30, 31). Auch onkologische Fachkreise beschreiben eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rezidiven innerhalb von 3 Jahren (32). Daraus ergibt sich ein Hochrisikozeitraum von 3 Jahren für das Auftreten eines Rezidivs. Unabhängig vom Krankheitsstadium bei Diagnose verschlechtert sich die Prognose der Patient:innen nach Auftreten eines Rezidivs deutlich. Hierbei spielt auch die Art des Rezidivs eine Rolle. Eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen in Deutschland, Frankreich und Großbritannien bei NSCLC-Patient:innen im Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion und ggf. anschließender platinbasierter Chemotherapie hat gezeigt, dass das Rezidivereignis bei 29,2% der Patient:innen lokal oder regionär, bei 47,2% als Fernmetastase und bei 23,6% als Kombination aus beiden auftrat (33).

Lokale/regionäre Rezidive können eine große Belastung für die Patient:innen darstellen, da sie erneute Untersuchungen und ggf. weitere Eingriffe, wie eine chirurgische Entfernung des Rezidivs oder eine Strahlentherapie, nach sich ziehen. Auch bei einem lokalen/regionären Rezidiv ist mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensprognose zu rechnen, eine Heilung ist hier in der Regel nicht mehr zu erzielen.

Rezidive mit zeitgleich fortgeschrittenem Tumorstadium (IIIB-IV) lösen in der Regel eine Vielzahl von Symptomen aus. So treten beispielsweise lokal tumorbedingt Husten oder Luftnot durch einen malignen Pleuraerguss auf. Kommt es zur Streuung des Tumors in distale Regionen wie Knochen, Leber oder Gehirn, leidet ein Großteil der Betroffenen unter weiteren Symptomen, die oftmals unspezifisch sind und systemisch auftreten. Hierzu zählen u.a. Gewichtsverlust, Anämie, Anorexie oder Schwäche (Fatigue) (16, 17, 34, 35). Als Ausdruck eines fortgeschrittenen NSCLC-Stadiums kann es zu Schmerzen wie Knochen- oder Kopfschmerzen kommen (16, 17).

Fernrezidive treten im NSCLC oftmals im Zentralnervensystem (ZNS) auf. Dies belegt eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen in Deutschland, Frankreich und im Großbritannien bei NSCLC-Patient:innen im Stadium IB-IIIa nach Tumorresektion, bei denen Metastasen zu 41% im ZNS, zu 33% in der Lunge, zu 24% im Knochenmark und zu 13% in der Leber aufgetreten waren, wobei sich der Ort des Auftretens nicht gegenseitig ausschloss (33). Beim EGFR-mutationspositiven NSCLC ist die Entwicklung von Metastasen im ZNS mit bis zu 50% besonders häufig (36).

Klinisch manifestiert sich das Auftreten von ZNS-Metastasen u.a. durch Krampfanfälle, Schwindel, neurologische Defizite sowie einer Herabsetzung der kognitiven Leistungsfähigkeit, was zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen führen kann (17, 35, 37). Zudem ist das Auftreten von ZNS-Metastasen mit einer besonders schlechten Überlebensprognose verbunden (38-40). So ist die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung mit nur 3,4 bis 4,8 Monaten als kurz anzusehen (41, 42). Dies verdeutlicht die physischen und psychischen Belastungen, denen die Betroffenen bei der Diagnose eines Rezidivs ausgesetzt sind.

Entsprechend der oben aufgeführten Operationalisierung des DFS wurde im Rahmen der Studie ADAURA die Zeit bis zum Rezidiv oder Tod erhoben. Der Mehrwert dieser Ereigniszeitanalyse im Vergleich zur Rezidivrate als Binäranalyse liegt darin, die Zeit zu berücksichtigen, in der Patient:innen durch die Abwesenheit einer potenziell nicht mehr heilbaren Erkrankung einen Zugewinn an Lebenszeit erhalten, während dieser sie sich deutlich weniger mit der Erkrankung und ihrer Behandlung beschäftigen müssen. Diesen Zustand möglichst lange aufrechtzuerhalten kann neben der absoluten Aussage, ob eine Heilung tatsächlich erfolgt ist, ebenso wichtig für die einzelnen Patient:innen sein, um die Lebenszeit so lange wie möglich krankheitsfrei erleben zu können. Sowohl DFS als auch Rezidivrate wurden bereits in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren mit adjuvanter Therapiesituation bei Brust- und Hautkrebs als eigenständige patientenrelevante Endpunkte gewertet und primär zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (43, 44). Für die adjuvante Behandlung eines NSCLC wird der Endpunkt Rezidive vom G-BA ebenfalls als patientenrelevant eingestuft (45).

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)***

#### *Operationalisierung*

Die TFST beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Beendigung der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patient:innen, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine erste Folgetherapie erhielten oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie weder eine Folgetherapie erhalten hatten noch verstorben waren. Die Erhebung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie erfolgte verblindet durch die Prüfärzt:innen.

#### *Validität*

Die Entscheidung für den Beginn einer Folgetherapie hängt in der vorliegenden Indikation von dem Zeitpunkt des Rezidivs bzw. der Progression ab, die anhand klinischer Parameter erhoben wurden (6).

### *Patientenrelevanz*

Das Einleiten der ersten Folgetherapie ist die Konsequenz des gescheiterten Heilungsversuchs und die klinische Bestätigung des Rezidivs der Erkrankung (16, 17, 35). Ärzt:innen und Patient:innen treffen gemeinsam die Entscheidung über das Aufnehmen einer weiteren Behandlung der nun zumeist schwerwiegenderen Erkrankungssituation. Je nach Biomarkerstatus, Art und Lokalisation der Metastasierung und Ausbreitung des Tumors können die dann entsprechend eingesetzten Folgetherapien nach einem Rezidiv mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Das Wissen um die nun schlechtere Überlebensprognose stellt zudem eine psychische Belastung für die Patient:innen dar (46, 47).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36***

#### *Operationalisierung*

Der SF-36 ist ein Fragebogen zur Erfassung der psychischen, sozialen und körperlichen Dimension der Gesundheit der Patient:innen (48). Insgesamt besteht der SF-36 (Version 2) aus 36 Items, die acht verschiedenen Dimensionen zugeordnet sind und in zwei aggregierten Summenscores zusammengefasst werden: Körperliche Gesundheit (PCS) sowie psychische Gesundheit (MCS). Die acht Domänen des SF-36 umfassen Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit (Physical Functioning, PF), eingeschränkten körperlichen Rollenfunktion (Role-Physical, RP), körperlichen Schmerzen (Bodily Pain, BP), allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (General Health, GH), Vitalität (Vitality, VT), eingeschränkten emotionalen Rollenfunktion (Role-Emotional, RE), sozialen Funktionsfähigkeit (Social Functioning, SF) und zum psychischen Wohlbefinden (Mental Health, MH). Die 36 Items werden auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkten (besten Gesundheitszustand) berichtet. Da Patient:innen nach adjuvanter Therapie tumorfrei und weitestgehend asymptomatisch sind, wurde mit dem SF-36 ein generischer Fragebogen anstelle eines lungenkrebspezifischen Fragebogens gewählt (10).

Im Rahmen der Studie ADAURA wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der Randomisierung in Woche 12, Woche 24 und danach alle 24 Wochen ( $\pm 7$  Tage) bis zum Rezidiv, bis zur regulären Beendigung der Studientherapie (nach 3 Jahren) oder bis zum vorzeitigen Therapie- oder Studienabbruch aus anderen Gründen, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben (10). Per Studienprotokoll war dies vorgesehen bis zum Datenschnitt vom 11.04.2022 (5). Für die körperliche Gesundheit (PCS) und die psychische Gesundheit (MCS) werden absolute Werte im Zeitverlauf berichtet und grafisch dargestellt. Zur Beurteilung der Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden aufgrund der inzwischen stark unterschiedlichen medianen Beobachtungszeiten eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung, d.h. ohne Bestätigung in der nachfolgenden Visite, durchgeführt sowie supportiv die Veränderung im Vergleich zur Baseline mit der Effektgröße Hedges' g berechnet (14).

Gemäß Methodenpapier 7 des IQWiG können für patientenberichtete Endpunkte post hoc Responderanalysen mit einem Responsekriterium von genau 15% der Skalenspannbreite herangezogen werden. Diese Veränderung bedeutet laut Methodenpapier 7 des IQWiG eine spürbare Veränderung für Patient:innen (14). Da es sich bei den aggregierten Summenscores PCS und MCS nach Transformation um normierte Werte handelt, deren praktische Skalenspannweite basierend auf der US Normstichprobe aus dem Jahr 2009 nicht mehr 0 bis 100 beträgt, wurden die vom IQWiG ermittelten 15%-Schwellenwerte für den SF-36 herangezogen. Diese betragen für die PCS 9,423 Punkte und für die MCS 9,618 Punkte (49). Innerhalb der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden Patient:innen mit auswertbaren Daten zur Baseline, bei denen bis zum Datenschnitt keine klinisch bedeutsame Verschlechterung eingetreten ist, zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren SF-36-Bewertung zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline für einen Score werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist in Anhang 4-G dargestellt.

### *Validität*

Der SF-36 ist ein generisches, indikationsübergreifendes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (11, 48, 50-52). Der SF-36 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (51-54).

### *Patientenrelevanz*

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die durch den SF-36 gemessen wurde, ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (55). Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst das körperliche und psychische Wohlbefinden der Patient:innen im Krankheitskontext und stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation onkologischer Therapien dar. In der vorliegenden Indikation sind die Patient:innen nach Resektion und ggf. sich anschließender Chemotherapie tumorfrei und damit symptomlos. Diesen Zustand gilt es in der adjuvanten Behandlungssituation mit der nachfolgenden Behandlungsart aufrecht zu erhalten.

## **Sicherheit**

### *Operationalisierung*

In der Studie ADAURA wurden UE nach international anerkannten Standards der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erfasst. Die Kodierung des Datenschnittes vom 11.04.2022 erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.1), und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 4.03) herangezogen (11). Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis. Ausgewertet wurden alle UE ab der Einnahme der 1. Dosis bis 28 Tage nach der letzten Dosis (10). Zur Bewertung des Zusatznutzens kann im vorliegenden Dossier nur noch der Datenschnitt vom 11.04.2022 herangezogen werden, da bis zu diesem Zeitpunkt alle Patient:innen die randomisierte Studienbehandlung entweder vorzeitig abgebrochen oder protokollkonform nach drei Jahren beendet hatten.

Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand können Symptome (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), Zeichen (z.B. Tachykardie, Lebervergrößerung) oder anormale Untersuchungsergebnisse (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein (5).

In diesem Dossier werden die folgenden UE dargestellt:

- UE (unabhängig vom Schweregrad)
  - Gesamt
  - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- Schwere UE
  - Gesamt
  - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
  - Gesamt
  - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm
- UE von besonderem Interesse
  - Gesamt
  - schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - schwerwiegend
- Therapieabbruch aufgrund von UE
  - Gesamt
  - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)

Die Ergebnisse für UE, schwere UE sowie SUE, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten, werden im Dossier im Falle von statistisch signifikanten Behandlungsunterschieden in den Abschnitten 4.3.1.3.5.2 bis 4.3.1.3.5.4 dargestellt. Alle nicht statistisch signifikanten Effekte sind mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G dargestellt.



Ein SUE war definiert als ein UE, welches während der Studienphase auftreten kann und mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit normale Tagesabläufe zu bewältigen
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das die Patient:in gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern

Als UE von besonderem Interesse waren die folgenden UE auf Gruppenebene definiert:

- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)

Das UE von besonderem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung wurde durch die Gruppierung der folgenden MedDRA PT evaluiert: Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose. Für das UE von besonderem Interesse Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) wurde gemäß MedDRA SMQs zwischen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie unterschieden (10).

#### *Validität*

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 24.1) sowie nach CTCAE-Graden (Version 4.03) zusammengefasst (11). Die Validität der UE ist gegeben.

### *Patientenrelevanz*

Die Relevanz von UE wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß der Internationalen Harmonisierungskonferenz (International Conference on Harmonisation (ICH)) unterstrichen (56, 57). Eine detaillierte Erfassung von UE ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte können z.B. zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patient:innen führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter UE müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln wird nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO eine Verringerung von UE als patientenrelevanter therapeutischer Effekt erachtet (13, 14, 55).

### **Analysepopulationen**

Die Studie ADAURA deckt vollumfänglich und ausschließlich die Teilpopulation 1 ab. Die folgenden Informationen beziehen sich auf die Methodik der Studie ADAURA.

#### ***Full Analysis Set (FAS)-Population***

Die FAS-Population umfasst alle Patient:innen, die randomisiert wurden. Gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip wurden die Patient:innen entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet, unabhängig davon, welche Intervention sie tatsächlich erhalten haben. Demnach entspricht die FAS-Population der ITT-Population. Die FAS-Population wurde für alle Wirksamkeitsendpunkte sowie für patientenberichtete Endpunkte herangezogen.

#### ***Safety Analysis Set (SAS)-Population***

Die SAS-Population bestand aus allen Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patient:innen wurden dabei nach der erhaltenen Intervention ausgewertet. Fehlerhaft behandelte Patient:innen (z.B. solche, die randomisiert wurden, um Behandlung A zu erhalten, aber tatsächlich Behandlung B erhalten haben) wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Wenn Patient:innen beide Behandlungen erhalten haben, wurden sie in der Gruppe mit der aktiven Behandlung ausgewertet.

### **Auswertung der Endpunkte**

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der Studie ADAURA gemäß SAP auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen.

#### ***Binäranalysen (Rezidivrate)***

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer:innen mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das OR, das RR und die RD mit 95%-KI und p-Wert abgebildet. Der Effektschätzer OR beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, der Effektschätzer RR auf einem Log-Binomial-Modell und der Effektschätzer RD auf einem Binomial-Modell.

***Ereigniszeitanalysen (OS, DFS, TFST, SF-36, UE)***

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer:innen, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Studienteilnehmer:innen mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-KI angegeben. Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test berechnet, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. Nicht-asiatisch). Der Behandlungseffekt wurde mittels Log-Rank-Teststatistik mit U- und V-Statistiken bestimmt und als HR mit zugehörigem 95%-KI ausgegeben (58, 59).

Für die aggregierten Summenscores psychische (MCS) und körperliche (PCS) Gesundheit des Fragebogens SF-36 wurde für die Gesamtpopulation post hoc die Zeit bis zur ersten Verschlechterung berechnet. Patient:innen mit auswertbaren Daten zur Baseline, bei denen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung eingetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren SF-36-Bewertung zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline für einen Score werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist in Anhang 4-G dargestellt. Die klinisch relevanten Unterschiede sind im obigen Abschnitt zur Validität des SF-36 beschrieben. Die Analyse erfolgte unstratifiziert und unter Verwendung der Breslow-Methode für Bindungskorrekturen. Kaplan-Meier-Kurven sowie Mediane wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmt.

Auch für die Analysen der UE wurden aufgrund der teils geringen Ereignisraten auf Ebene der SOC und PT unstratifizierte Analysen durchgeführt. Grundsätzlich wurden keine Effektschätzer berechnet, wenn in einem Arm keine Ereignisse aufgetreten waren.

***Effektstärken (SF-36)***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die aggregierten Summenscores MCS und PCS außerdem die Differenz der mittleren Veränderung des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline mittels MMRM in Form der MWD inklusive des 95%-KI mit dazugehörigem p-Wert dargestellt. Das MMRM-Modell beinhaltet Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie den Baselinewert als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite. Die Patient:innen werden als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Da das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix nicht konvergiert, wurde eine Varianz-Kovarianz-Matrix nach Toeplitz (Heterogen) zur Modellierung des Within-Subject Errors verwendet. Zusätzlich wurde zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form der Effektgröße Hedges' g dargestellt. Die Effektgröße des Hedges' g wurde aus der Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline geteilt durch die gepoolte Standardabweichung berechnet (60). Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert (14).

### 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im 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 verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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.*

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **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 4.3.1.3.6).

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.*

In der Studie ADAURA waren Subgruppenanalysen nur für das DFS präspezifiziert (9). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte folgende präspezifizierte Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)
- EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)
- Krankheitsstadium, UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)
- Adjuvante Chemotherapie (Ja vs. Nein)
- Raucherstatus (Ja vs. Nein)

Darüber hinaus wurde die folgende Subgruppe post hoc berechnet:

- Region (Asien vs. Europa vs. Nord-Amerika vs. Rest der Welt (RoW))
- Krankheitsstadium, UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)

Eine mögliche Effektmodifikation wurde mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert <0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.6 präsentiert. In Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Studie ADAURA nicht auf diese Fragestellungen gepowert war und die Aussagekraft der durchgeführten Analysen kritisch zu betrachten ist. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppenkategorien, geringer Stichprobengrößen sowie der hohen Anzahl statistischer Analysen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass für einige Subgruppen eine statistische Signifikanz erreicht wird, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis ohne klinische Relevanz handelt (14). Aus diesem Grund wurden für binäre Endpunkte lediglich Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens 10 Patient:innen pro Subgruppe vorlagen und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Die für den primären Endpunkt der Studie präspezifizierte Subgruppe T790M-Mutationsstatus vor Behandlung (positiv vs. negativ vs. unbekannt) wurde aufgrund der geringen Gruppengröße (Osimertinib: 4 positiv, Placebo: 5 positiv) nicht dargestellt (4, 10). Die präspezifizierte Subgruppe EGFR-Mutationsstatus-Nachweis in aus Plasma stammender zirkulierender Tumor-DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) (Ex19del vs. L858R vs. unbekannt) wurde in der Studie ADAURA nicht erhoben (4, 10).

#### 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 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 ist<sup>12</sup>.

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<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.



*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.*
- *Genauere 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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 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 4-4: 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
ADAURA (D5164C00001; NCT02511106)	ja	ja	laufend	21.10.2015 bis heute <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 17.01.2020</li> <li>○ 11.04.2022</li> <li>○ 27.01.2023</li> </ul> </li> </ul>	Osimertinib Placebo
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Datum der Information: 16.04.2024

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

Tabelle 4-5: 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.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### **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.*

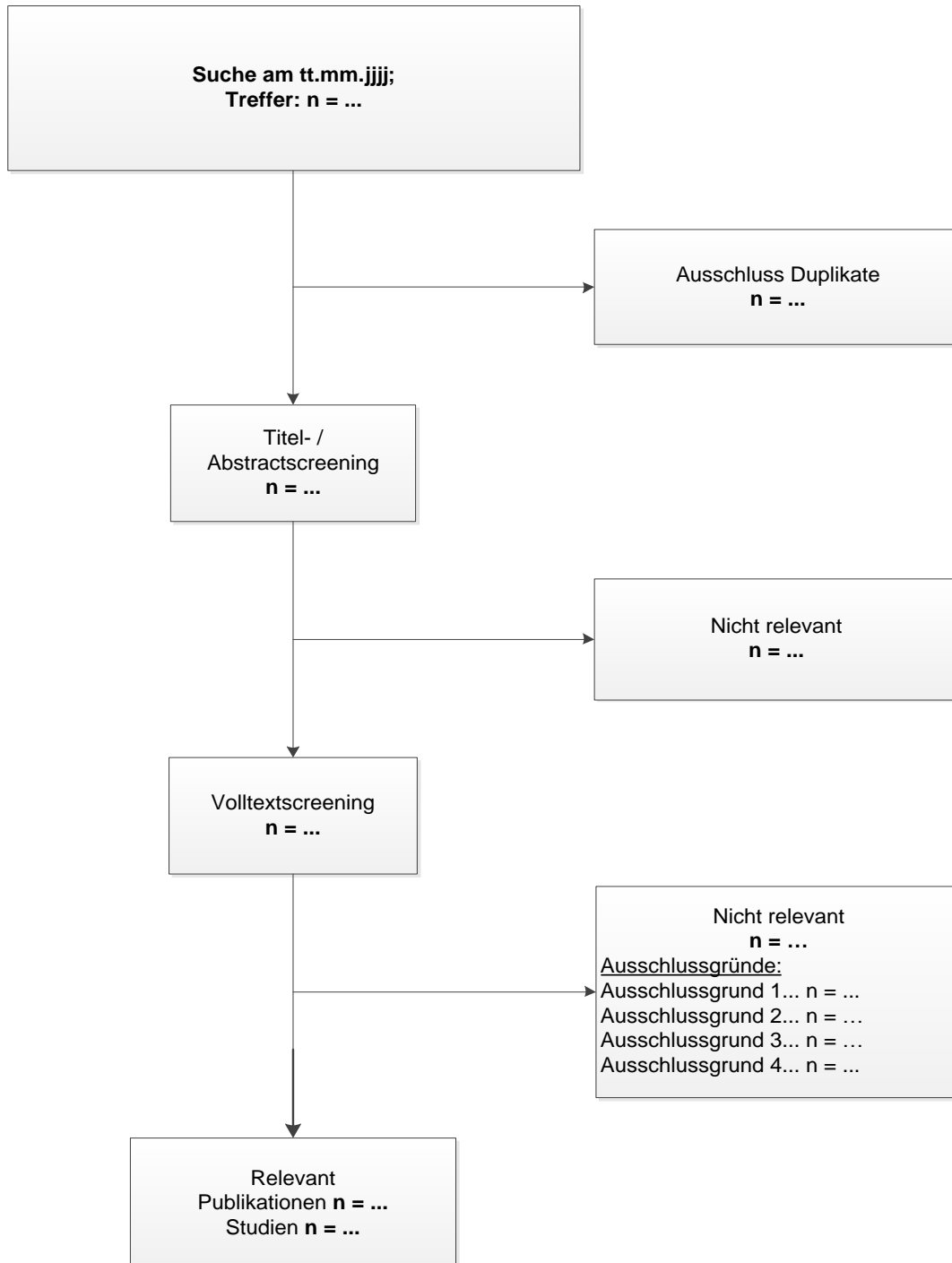


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

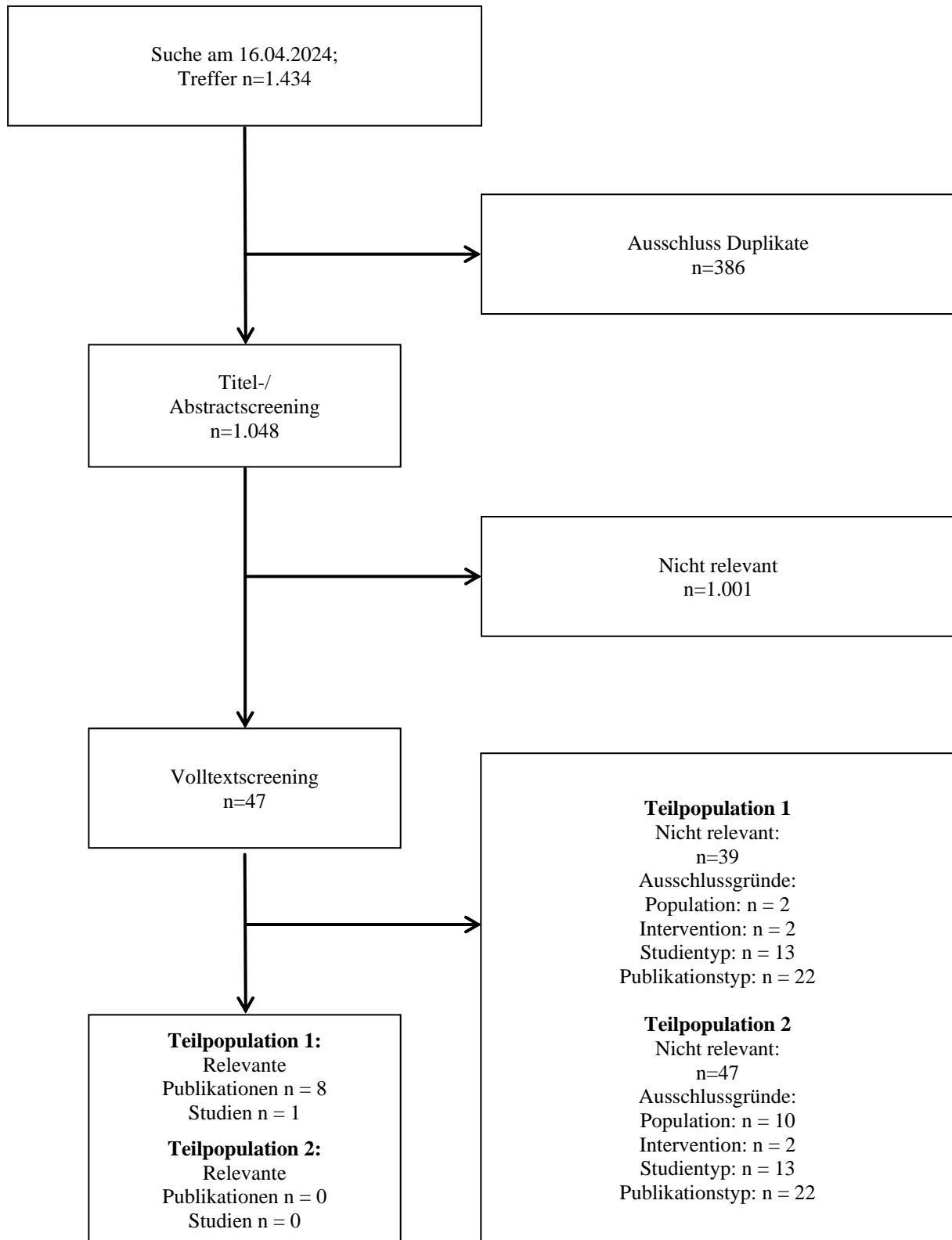


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion, unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2), auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 47 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Davon wurden 8 Publikationen zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation 1 identifiziert:

- *John et al.* Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIA EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2023.
- *Majem et al.* Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2022; 28(11):2286-96.
- *Herbst et al.* Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023; 41(10):1830-40.
- *Tsuboi et al.* Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023; 389(2):137-47.
- *Wang et al.* Adjuvant Osimertinib in Patients With Stage IB to IIIA EGFR Mutation-Positive NSCLC After Complete Tumor Resection: ADAURA China Subgroup Analysis. *JTO clinical and research reports*. 2024; 5(2):100621
- *Wu et al.* Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2022; 17(3):423-33.
- *Wu et al.* Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (18):1711-23.
- *Wu et al.* ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clinical lung cancer*. 2018; 19(4):e533-e6.

Bei allen handelt es sich um Publikationen zur Studie ADAURA (D5164C00001), wovon jedoch Wu et al. 2018 lediglich das Studiendesign beschreibt.

Für die Teilpopulation 2 wurden hingegen keine Studien und/oder relevanten Publikationen identifiziert.

**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 4-4) 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 4-6: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ADAURA <sup>b</sup>	ClinicalTrials.gov: NCT025111106 (61) EU-CTR: 2015-000662-65 (62) WHO-ICTRP: JPRN-jRCT2080223253 (63) NL-OMON45003 (64) EUCTR2015-000662-65-BE (65) AMICE: 2015-000662-65 (66)	ja	ja	laufend
<p>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. b: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch wegen Population ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.04.2024



#### 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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)
ADAURA <sup>b</sup>	Dossier (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-701; (67))	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Suche auf der G-BA Seite (www.g-ba.de) für die Teilpopulation 2 jedoch wegen Population ausgeschlossen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 17.04.2024

**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 4.3.1.3.4) 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
ADAURA <sup>e</sup> (D5164C00001; NCT02511106)	ja	ja	nein	ja (10-12)	ja (61-66)	ja (68-75)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch wegen Population ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel- blind/einfach, verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADAURA (D5164C00001)	RCT, doppelblind, parallel, crossover <sup>a</sup>	Erwachsene Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIa, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Ex19del oder L858R aufweisen, nach vollständiger Tumorresektion mit oder ohne anschließende adjuvante Chemotherapie <sup>b</sup>	<u>Arm A:</u> Osimertinib (n=339) <u>Arm B:</u> Placebo (n=343)	<u>Screeningphase:</u> Bis zu 28 Tage vor erster Dosis <u>Behandlungsphase:</u> 3 Jahre ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung oder kürzer bei Auftreten eines Rezidivs oder nicht tolerierbarer Toxizität <u>Safety-follow-up-Phase:</u> 28 Tage nach der letzten Behandlung <u>Weitere Nachbeobachtung:</u> Nach Beendigung der Studienbehandlung erfolgte eine Nachbeobachtung der Patient:innen bzgl. OS und dem Auftreten von Rezidiven. Die Nachbeobachtung ist noch laufend. <u>Datenschnitte:</u> 17.01.2020 (Interimsanalyse für DFS) 11.04.2022 (Finaler Datenschnitt für DFS) 27.01.2023 (Finaler Datenschnitt für OS)	<u>Studienzentren:</u> 185 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ungarn, Ukraine, USA, Vietnam <u>Zeitraum:</u> 21.10.2015 bis heute (Studie laufend)	<u>Primärer Endpunkt:</u> DFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS TFST SF-36 UE

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<p>a: Patient:innen durften nach Rezidiv der Erkrankung bei Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums zulassungskonform auf eine Monotherapie mit Osimertinib wechseln (1).</p> <p>b: Patient:innen des Datenschnittes vom 17.01.2020 (Ersteinreichung) wurden gemäß UICC Edition 7, Patient:innen der Datenschnitte vom 11.04.2022 und vom 27.01.2023 wurden gemäß UICC Edition 8 charakterisiert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ADAURA	<b>Osimertinib:</b> 80 mg (p.o.) einmal täglich <sup>a</sup>	<b>Kontrolle:</b> Placebo (p.o.) einmal täglich	Sämtliche Behandlungen wurden während der Screeningphase (innerhalb von vier Wochen vor Behandlungsbeginn) bis 28 Tage nach Beendigung der Studie in dem eCRF erfasst. <b>Begleitbehandlungen:</b> - Andere Antikrebstherapien, andere Studienmedikationen oder Radiotherapie waren unter der Gabe der Studienmedikation nicht erlaubt. - Prämedikationen waren nach der ersten Gabe der Studienmedikation erlaubt, aber nicht davor. Diese umfassen die durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt angewiesene Behandlung von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. - Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die eine QTc-Verlängerung verursachen können (z.B. Antiemetika), ist zu vermeiden. - Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden einer Patient:in als notwendig erachtet wurden, konnten nach dem Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes verabreicht werden.
a: Die Anfangsdosis von Osimertinib betrug 80 mg einmal täglich. Bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität war eine Dosisreduktion auf 40 mg zulässig. Für beide Dosierungsmöglichkeiten wurde im Kontrollarm einmal täglich Placebo verabreicht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
<b>Demografische Angaben</b>		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	62,5 (10,27)	61,6 (10,46)
Median (Min; Max)	64,0 (30; 86)	62,0 (31; 82)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	109 (32,2)	95 (27,7)
Weiblich	230 (67,8)	248 (72,3)
Abstammung (n (%))		
Weiß	122 (36,0)	122 (35,6)
Asiatisch	216 (63,7)	218 (63,6)
Andere	1 (0,3)	2 (0,6)
Fehlend <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (0,3)
Ethnizität (n (%))		
Hispanisch oder Latino	12 (3,5)	9 (2,6)
Asiatisch (nicht chinesisches oder japanisches)	77 (22,7)	65 (19,0)
Chinesisches	95 (28,0)	100 (29,2)
Japanisch	47 (13,9)	53 (15,5)
Andere	108 (31,9)	116 (33,8)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>		
MW (SD)	24,83 (4,285)	24,87 (4,358)
Median (Min; Max)	24,35 (15,1; 41,8)	24,13 (16,6; 42,0)
Vorherige adjuvante Chemotherapie (n (%)) <sup>c</sup>	193 (59,6)	200 (60,2)
IB <sup>d, e</sup>	25 (24,8)	25 (25,5)
II <sup>d, e</sup>	78 (69,0)	83 (69,7)
III A <sup>d, e</sup>	90 (81,8)	92 (80,0)
Raucherstatus; N (n (%))		
nie geraucht	231 (68,1)	257 (74,9)
aktiver Raucher	4 (1,2)	3 (0,9)
ehemaliger Raucher	104 (30,7)	83 (24,2)

Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
<b>Krankheitscharakteristika</b>		
WHO Performance Status (n (%))		
0	215 (63,4)	218 (63,6)
1	124 (36,6)	125 (36,4)
Krankheitsstadium bei Diagnose (n (%)), UICC Edition 7 <sup>d,e,f</sup>		
IB	107 (31,6)	108 (31,5)
IIA	85 (25,1)	90 (26,2)
IIB	28 (8,3)	26 (7,6)
IIIA	119 (35,1)	119 (34,7)
Krankheitsstadium bei Diagnose (n (%)), UICC Edition 8 <sup>g,h</sup>		
IB	101 (29,8)	98 (28,6)
IIA	19 (5,6)	28 (8,2)
IIB	94 (27,7)	91 (26,5)
IIIA	110 (32,4)	115 (33,5)
EGFR-Mutation (n (%)) <sup>i</sup>		
Ex19del	185 (54,6)	188 (54,8)
L858R	153 (45,1)	155 (45,2)
Histologischer Typ (n (%))		
Adenokarzinom: azinär	85 (25,1)	82 (23,9)
Adenokarzinom: papillär, bösartig	43 (12,7)	44 (12,8)
Adenokarzinom: bösartig	183 (54,0)	188 (54,8)
Adenokarzinom: bronchiolo- alveolär	11 (3,2)	13 (3,8)
Adenokarzinom: solide mit Schleimbildung	4 (1,2)	5 (1,5)
Bronchialkarzinom (Nicht spezifiziert)	1 (0,3)	2 (0,6)
Karzinom, adenosquamös, bösartig	4 (1,2)	5 (1,5)
Andere	8 (2,4)	4 (1,2)
Resektionstyp (n (%))		
Lobektomie	328 (96,8)	322 (93,9)
Manschettenresektion	1 (0,3)	3 (0,9)
Bilobektomie	7 (2,1)	8 (2,3)
Pneumonektomie	3 (0,9)	10 (2,9)



Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
<p>a: Für eine Patient:in fehlen aufgrund der lokalen Gesetzgebung Informationen zur Abstammung.  b: Body Mass Index = Gewicht (kg)/[Größe(m)]<sup>2</sup>.  c: Patient:innen mit anderen oder fehlenden UICC-Krankheitsstadien sind nicht eingeschlossen.  d: TNM-Klassifikation nach der 8. Auflage der UICC.  e: Als Nenner der Prozentsätze wird die Anzahl der Patient:innen mit dem angegebenen Stadium verwendet.  f: Diese Daten stammen aus dem eCRF und unterscheiden sich von der Anzahl der Patient:innen, die mit jedem Krankheitsstadium in der IVRS erfasst wurden.  g: TNM-Klassifikation nach der 8. Auflage der UICC.  h: Dargestellt ist die Anzahl der Patient:innen, die gemäß Label (Stadien IB-III A) eingeschlossen sind. Mit Edition 8 befindet sich zudem im Osimertinib-Arm je ein/eine Patient:in im Stadium IA2/IA3 und ein/eine Patient:in im Placebo-Arm in Stadium IA3, 11 Patient:innen im Osimertinib-Arm befinden sich zudem im Stadium IIIB und 7 Patient:innen im Placebo-Arm in Stadium IIIB. Nur ein/eine Patient:in des Placebo-Arms befindet sich in Stadium IVA. Für je zwei Patient:innen des Osimertinib- bzw. Placebo-Arms liegen keine Angaben Bzgl. der Stadieneinteilung vor (12, 76).  i: Die Patient:innen können mehr als eine EGFR-Mutation haben. Es gab 12 falsch-stratifizierte Patient:innen in der IVRS. Die hier vorgestellten Daten zeigen Angaben, die durch prospektive zentrale Tests bestätigt wurden.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (11, 76)</p>		

*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.*

### **Studiendesign**

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit NSCLC der Stadien IB bis IIIA mit aktivierenden Mutationen des EGFR nach vollständiger Tumoresektion. Die Studienpopulation setzte sich aus Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie und Patient:innen ohne adjuvante Chemotherapie zusammen. Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie musste zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie ADAURA jedoch getroffen und diese Behandlung, sofern sie indiziert war, abgeschlossen worden sein.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als weitere, zielgerichtete adjuvante Therapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen.

Die Patient:innen wurden mittels Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (Interaktives Sprachdialogsystem/Interaktives webbasiertes Antwortsystem, IVRS/IWRS) im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren das Stadium (IB vs. II vs. IIIA), der EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und die Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch).

Die Behandlung mit Osimertinib bzw. mit der Placebo-Kontrolle erfolgte bis zum Wiederauftreten der Erkrankung, bis zur Erfüllung eines Kriteriums zum Therapieabbruch oder dem Abschluss der geplanten Behandlungsdauer von drei Jahren. Patient:innen im Osimertinib-Arm erhielten einmal täglich 80 mg Osimertinib (p.o.). Bei Auftreten klinisch relevanter UE oder Toxizität war eine Dosisreduktion auf 40 mg Osimertinib (p.o.) einmal täglich zulässig. Im Kontrollarm wurde den Patient:innen Placebo einmal täglich verabreicht (p.o.).

Für den Einschluss in die Studie ADAURA mussten die Patient:innen mindestens 18 Jahre (in Japan und Taiwan  $\geq 20$  Jahre) alt sein und ein histologisch bestätigtes Adenokarzinom der Lunge im Stadium IB, II oder IIIA sowie eine nachgewiesene Ex19del oder L858R-Mutation des EGFR-Gens, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen inklusive einer T790M-Substitutionsmutation, aufweisen. Die Patient:innen mussten sich zudem einer vollständigen chirurgischen Resektion des Primärtumors unterzogen haben. Zwischen Operation und Studienbeginn sollten ohne adjuvante Chemotherapie mindestens vier, maximal jedoch zehn Wochen liegen. Bei Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie sollten seit der letzten Gabe der Chemotherapie mindestens zwei, maximal jedoch zehn Wochen verstreichen und insgesamt maximal 26 Wochen seit der Operation.

Zu Behandlungsbeginn sollten die Patient:innen einen WHO Performance Status (PS) von 0 oder 1 aufweisen. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAURA war das DFS. Als sekundäre und explorative Endpunkte wurden das OS, TFST, TSST, PFS, SF-36 sowie die Sicherheit erhoben.

Zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Osimertinib liegen drei Datenschnitte vor. Gemäß SAP sollte die primäre Analyse des Endpunktes DFS bei 247 Ereignissen in der Stadium-II/IIIA-Population bzw. bei 317 Ereignissen in der Gesamtpopulation (etwa 46% Datenreife) erfolgen. Im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilung durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC) wurde im April 2020 eine vorzeitige Auswertung wegen überwältigender Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu Placebo empfohlen, um die Ergebnisse der Öffentlichkeit vorzustellen und ggf. die Zulassung beantragen zu können. Diese fand schließlich mit dem Datenschnitt vom 17. Januar 2020 als Interimsanalyse des DFS statt und liegt der Ersteinreichung des Nutzendossiers von 2021 zugrunde (77). Weiterhin wurden ein Datenschnitt am 11.04.2022 (ursprünglich geplanter primärer Datenschnitt zum DFS) sowie ein Datenschnitt am 27.01.2023 durchgeführt. Beide Datenschnitte liegen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers zugrunde und sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Der Datenschnitt vom 11.04.2022 zeigt die geplanten finalen Analysen zum DFS (inklusive Rezidivrate) und weiteren sekundären Endpunkten (SF-36 und Sicherheit).

Der Datenschnitt vom 27.01.2023 zeigt die geplanten finalen Analysen des Gesamtüberlebens. Zusätzlich werden bei diesem Datenschnitt auch die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) dargestellt. Daten zu Rezidiven (DFS und Rezidivrate) sowie zum SF-36 sind zum Datenschnitt vom 27.01.2023 nicht mehr erhoben wurden, da die Dokumentation nur bis zur finalen Analyse des DFS im Studienprotokoll festgelegt war. Die Darstellung der Sicherheitsdaten erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 11.04.2022, bis zu dem alle Patient:innen die Studienbehandlung entweder vorzeitig abgebrochen oder protokollkonform nach drei Jahren beendet hatten, und ist Abschnitt 4.3.1.3.5 zu entnehmen.

### **Studienpopulation**

In die Studie ADAURA wurden seit dem 21. Oktober 2015 insgesamt 682 Patient:innen in 185 Studienzentren aus 24 Ländern eingeschlossen. Bis zum 11.04.2019 waren alle Patient:innen in einen der beiden Studienarme randomisiert (11). Schließlich befanden sich 339 Patient:innen im Osimertinib-Arm und 343 Patient:innen im Placebo-Arm, von denen 337 Patient:innen im Osimertinib-Arm und 343 Patient:innen im Placebo-Arm mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Das mediane Alter im Osimertinib-Arm lag bei 64,0 Jahren (Min; Max: 30; 86). Mit 67,8% gab es mehr Frauen als Männer in diesem Studienarm. Die Patient:innen waren zu 63,7% asiatischer Abstammung, zu 36,0% weiß und 0,3% wiesen eine andere Abstammung auf. Bei fast allen Studienteilnehmer:innen handelte es sich um Nichtraucher, wobei 68,1% nie in ihrem Leben geraucht hatten und 30,7% ehemalige Raucher waren. Zu Studienbeginn wies mit 63,4% die Mehrheit der Patient:innen einen WHO PS von 0 auf. Entsprechend der Edition 7 der UICC-Krankheitsstadien war der Tumor bei 107 Patient:innen (31,6%) bei Diagnose dem Stadium IB zuzuordnen, wohingegen 232 Patient:innen (68,5%) Tumore im Stadium II bis IIIA hatten. Entsprechend der Edition 8 der UICC-Krankheitsstadien war der Tumor weiterhin bei 101 Patient:innen (29,8%) bei Diagnose dem Stadium IB und bei 110 Patient:innen (32,4%) dem Stadium IIIA zuzuordnen. Die Aufteilung der Patient:innen innerhalb der Stadien IIA und IIB bei Diagnose und im Vergleich zu Edition 7 hat sich jedoch deutlich verschoben. Entsprechend Edition 8 war der Tumor nun bei 19 Patient:innen dem Stadium IIA und bei 94 Patient:innen dem Stadium IIB zuzuordnen. Eine Ex19del wurde für 54,6% der Patient:innen nachgewiesen. 45,1% der Patient:innen trugen eine L858R-Substitutionsmutation des EGFR-Gens.

Im Placebo-Arm betrug das mediane Alter 62,0 Jahre (Min; Max: 31; 82). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patient:innen war auch hier weiblich (72,3%) bzw. asiatischer Abstammung (63,6%). Zu Studienbeginn wiesen 63,6% der Patient:innen einen WHO PS von 0 und 36,4% der Patient:innen einen WHO PS von 1 auf. Entsprechend Edition 7 der UICC-Krankheitsstadien hatten 68,5% der Patient:innen bei der Diagnose Tumore im Stadium II bis IIIA. Mit Umstellung auf Edition 8 der Krankheitsstadien bleibt der Anteil an Patient:innen mit Tumordiagnose im Stadium II bis IIIA vergleichbar und beläuft sich weiterhin auf 68,2%, wengleich auch hier eine Verschiebung von Stadium IIA zu IIB innerhalb des Stadiums II zu beobachten ist.

Eine Ex19del wurde bei 54,8% der Patient:innen nachgewiesen. 45,2% der Patient:innen trugen eine L858R-Substitutionsmutation des EGFR-Gens.

Alle weiteren krankheitsbezogenen und sonstigen Patientencharakteristika sind der Tabelle 4-11 zu entnehmen.

Zum Datenschnitt vom 11.04.2022 wurden die Patient:innen im Osimertinib-Arm im Median 35,8 Monate und im Placebo-Arm 25,1 Monate mit der jeweiligen Studienmedikation behandelt (11). Tabelle 4-12 zeigt die Beobachtungsdauern der erhobenen Endpunkte für die Datenschnitte vom 11.04.2022 und 27.01.2023.

### Beobachtungsdauern

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Studie ADAURA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ADAURA	Osimertinib	Placebo
<b>Beobachtungsdauer für OS (in Monaten)<sup>a</sup></b>		
N	339	343
Median	60,419	59,400
Min; Max	0,03; 82,14	0,99; 86,37
<b>Beobachtungsdauer für Rezidive (in Monaten)<sup>a</sup></b>		
N	339	343
Median	44,222	27,663
Min; Max	0,03; 69,32	0,03; 69,68
<b>Beobachtungsdauer für TFST (in Monaten)<sup>a</sup></b>		
N	339	343
Median	57,298	33,347
Min; Max	0,03; 82,14	0,95; 86,37
<b>Beobachtungsdauer für SF-36<sup>b</sup></b>		
N	339	343
Median	35,78	22,11
Min; Max	0,0; 38,8	0,0; 37,7
<b>Beobachtungsdauer für UE (in Monaten)<sup>c</sup></b>		
N	337	343
Median	36,76	26,12
Min; Max	0,2; 38,9	1,0; 40,0

ADAURA	Osimertinib	Placebo
<p>Datenschnitt(e): 11.04.2022 (Rezidive, SF-36, Sicherheit); 27.01.2023 (OS, TFST)</p> <p>a: Der Beobachtungszeitraum für einen Wirksamkeitsendpunkt ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum dieses Ereignisses, falls es auftrat, oder andernfalls bis zum Datum der letzten auswertbaren Beurteilung dieses Wirksamkeitsendpunkts. Todesfälle, die nicht innerhalb von zwei geplanten Visiten (plus Visitenzeitraum) nach der letzten auswertbaren Bewertung (oder Randomisierung) auftreten, werden am letzten auswertbaren Bewertungstag (oder Tag 1) zensiert. Patient:innen mit Anzeichen einer Erkrankung zu Studienbeginn oder ohne auswertbare Beurteilungen nach der Randomisierung werden mit einer Dauer von 1 Tag zusammengefasst.</p> <p>b: Der Beobachtungszeitraum für PROs ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des SF-36-Fragebogens, dem Tod oder dem Datum des Datenschnitts. Patient:innen ohne Baseline- oder Post-Baseline-Messungen werden mit einer Dauer von 1 Tag zusammengefasst.</p> <p>c: Der Beobachtungszeitraum für alle Sicherheitsendpunkte ist definiert als die Dauer vom Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum frühesten der folgenden Zeitpunkte: Datenschnitt, 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung, Datum des Beginns einer nachfolgenden Krebstherapie oder Datum des Todes. Hinweis: Bei einer/einem Patient:in wurde fälschlicherweise angegeben, dass er/sie zum aktuellen Datum des Datenschnitts weiterhin mit Osimertinib behandelt wird. Hierbei handelt es sich jedoch um einen Fehler in der klinischen Datenbank, und der/die Patient:in hat die Studienbehandlung im Jahr 2019 abgebrochen. Die Beobachtungsdauer für diese/diesen Patient:in wurde unter Verwendung des Datums der letzten Behandlungsexposition anstelle des Datums des Behandlungsabbruchs berechnet.</p> <p>Quelle: (76)</p>		

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt OS betrug unter Osimertinib 60,419 Monate und unter Placebo 59,400 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen nicht.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt Rezidive betrug unter Osimertinib 44,222 Monate und unter Placebo 27,663 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um ca.16 Monate.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt TFST betrug unter Osimertinib 57,298 Monate und unter Placebo 33,347 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um fast 24 Monate.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt SF-36 (sowohl für die körperliche Gesundheit als auch für die psychische Gesundheit) betrug unter Osimertinib 35,78 Monate und unter Placebo 22,11 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um ca. 13 Monate.

Die mediane Beobachtungszeit für den Endpunkt UE betrug unter Osimertinib 36,76 Monate und unter Placebo 26,12 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um ca. 10 Monate.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie ADAURA wurde in 185 Studienzentren in 24 Ländern weltweit durchgeführt, u.a. in Europa (Deutschland, Belgien, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Ungarn, Ukraine). Die Patient:innen waren zu 36% kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter der Patient:innen in der Studie ADAURA liegt mit 62 (Placebo) bis 64 Jahren (Osimertinib) etwas unterhalb des aus Krebsregisterdaten ermittelten medianen Erkrankungsalters bei Diagnosestellung bösartiger Neubildungen der Lunge und der Trachea (ICD-10: C33, C34), welches für Frauen bei 69 Jahren und für Männer bei 70 Jahren liegt (78).

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind Frauen in der Studie ADAURA mit einem Verhältnis von 2:1 gegenüber Krebsregisterdaten aus Deutschland überrepräsentiert. Dieses Verhältnis deckt sich jedoch mit den Ergebnissen aus der von AstraZeneca in Auftrag gegebenen REASON-Studie. In dieser nicht-interventionellen, multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie, welche auf Registerdaten von 4.200 Patient:innen ( $\geq 18$  Jahre) mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB/IV in Deutschland basiert, wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem EGFR-Mutationsstatus einerseits und dem Nicht-raucherstatus, der Tumorhistologie (Adenokarzinom) sowie dem weiblichen Geschlecht andererseits festgestellt. Es sind aktuell keine Gründe ersichtlich, weshalb diese Beobachtung aus fortgeschrittenen Stadien von denen in frühen Stadien abweichen sollte (79, 80).

Die Verteilung der Stadien nach der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)-Einteilung (8. Edition) beträgt in der ADAURA-Studienpopulation etwa ein Drittel je Stadium (IB vs. II vs. IIIA). Diese Verteilung deckt sich im Wesentlichen mit den Angaben in den Lungenberichten von 2019-2023, die analog zu den Datenschnitten vom 11.04.2022 und 27.01.2023 der Studie ADAURA ebenfalls die 8. Edition der UICC/AJCC zu Grunde legen und im Mittel eine Verteilung von 5,57% vs. 8,75% vs. 11,31% beobachten (81-85). Insgesamt erhielten 59,6% der ADAURA-Studienpopulation eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie. Bezogen auf alle Patient:innen in dem angegebenen Stadium erhielten 24,8% der Patient:innen in Stadium IB, 69,0% der Patient:innen in Stadium II und 81,8% der Patient:innen in Stadium IIIA eine adjuvante Chemotherapie (76). Eine ähnliche Quote wird auch im deutschen Versorgungsalltag beobachtet. Eine retrospektive Beobachtungsstudie zu Behandlungsprotokollen in Deutschland, Frankreich und im Vereinigten Königreich bei NSCLC-Patient:innen im Stadium IB-III A nach Tumorsektion hat ergeben, dass 51,9% der untersuchten Patient:innen in Deutschland eine adjuvante systemische Therapie erhalten haben. Bezogen auf alle Patient:innen aus Deutschland in dem jeweiligen Stadium erhielten 17,1% der Patient:innen in Stadium IB, 59,6% der Patient:innen in Stadium IIA%, 60,9% der Patient:innen in Stadium IIB und 66,7% der Patient:innen in Stadium IIIA eine adjuvante Chemotherapie (33).

Auf Grundlage der oben beschriebenen, hinreichenden Vergleichbarkeit ausgewählter Patientencharakteristika der Studienpopulation mit Patient:innen in Deutschland wird daher davon ausgegangen, dass die beobachteten klinischen Effekte der Studie ADAURA auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten.

#### 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 4-13: 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			
ADAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, deren Randomisierung adäquat mittels IWRS/IVRS erzeugt wurde. Die Patient:innen wurden dem Osimertinib- oder dem Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1 zugeteilt, wobei die Stratifizierung nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) sowie Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) erfolgte.

Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Dies wurde durch ein einheitliches Aussehen der Tabletten und der Verpackung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der Studie ADAURA 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS <sup>a</sup>	Rezidive <sup>b</sup>	TFST <sup>a</sup>	SF-36 <sup>b</sup>	UE <sup>b</sup>
ADAURA	ja	ja	ja	ja	ja
a: Datenschnitt: 22.01.2023 b: Datenschnitt: 11.04.2022 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					



#### 4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – 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  $\geq 3$ ) 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.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ADAURA	<p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p><u>Definition</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der/die Patient:in die Behandlung mit der randomisierten Therapie abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Patient:innen, von denen nicht bekannt war, ob sie vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts bereits verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Datum vor Datenschnitt, an dem diese noch am Leben waren, zensiert.</p> <p><u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt. Eine vorzeitige Entblindung nach Auftreten eines Rezidivs war jedoch auf Anfrage der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zur weiteren Therapieplanung möglich.</p> <p><u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS, Stadien IB-III A).</p> <p><u>Analysemethode</u> Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten (Gesamtpopulation in Stadium IB-III A) Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitt</u> 27.01.2023 (finaler OS-Datenschnitt)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte doppelt verblindet mit Ausnahme der Fälle, in denen nach Auftreten eines Rezidivs und zur weiteren Therapieplanung auf Anfrage des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin die Studienbehandlung entblindet werden konnte, insbesondere relevant für den Placebo-Arm, in dem eine zulassungskonforme Weiterbehandlung mit Osimertinib im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb der Studie ermöglicht wurde. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 27.01.2023 unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen nicht (Osimertinib: 60,419 Monate; Placebo: 59,400 Monate), weshalb nicht von einer Verzerrung hierdurch auszugehen ist.

Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N=339 <sup>a</sup> )		Placebo (N=343 <sup>a</sup> )		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert
<b>ADAURA</b>					
OS	42 (12,4)	NE [NE; NE]	82 (23,9)	NE [NE; NE]	<b>0,4912</b> <b>[0,3440; 0,7014]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 27.01.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. Todesereignisse, die nicht innerhalb von zwei geplanten Visiten (plus Visitenfenster) nach der letzten auswertbaren Beurteilung (oder Randomisierung) auftreten, werden zensiert und daher nicht als Ereignisse gewertet. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels stratifiziertem Log-Rank-Test nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den Angaben im IVRS. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (12)					

Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12,4% der Patient:innen im Vergleich zu 23,9% der Patient:innen im Kontrollarm verstorben (Datenreife insgesamt: 18,2% (12); Tabelle 4-17). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter der Therapie mit Osimertinib wurde das Sterberisiko im Vergleich zum Kontrollarm halbiert, der Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440, 0,7014]; p<0,0001).

Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben. Bereits ab Monat 6 trennen sich die Überlebenskurven deutlich und illustrieren somit den großen und nachhaltigen Effekt einer Behandlung mit Osimertinib für die Teilpopulation 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet. Nach 5 Jahren waren im Osimertinib-Arm noch 87,6% der Patient:innen am Leben, im Placebo-Arm hingegen nur 77,7% der Patient:innen (12).

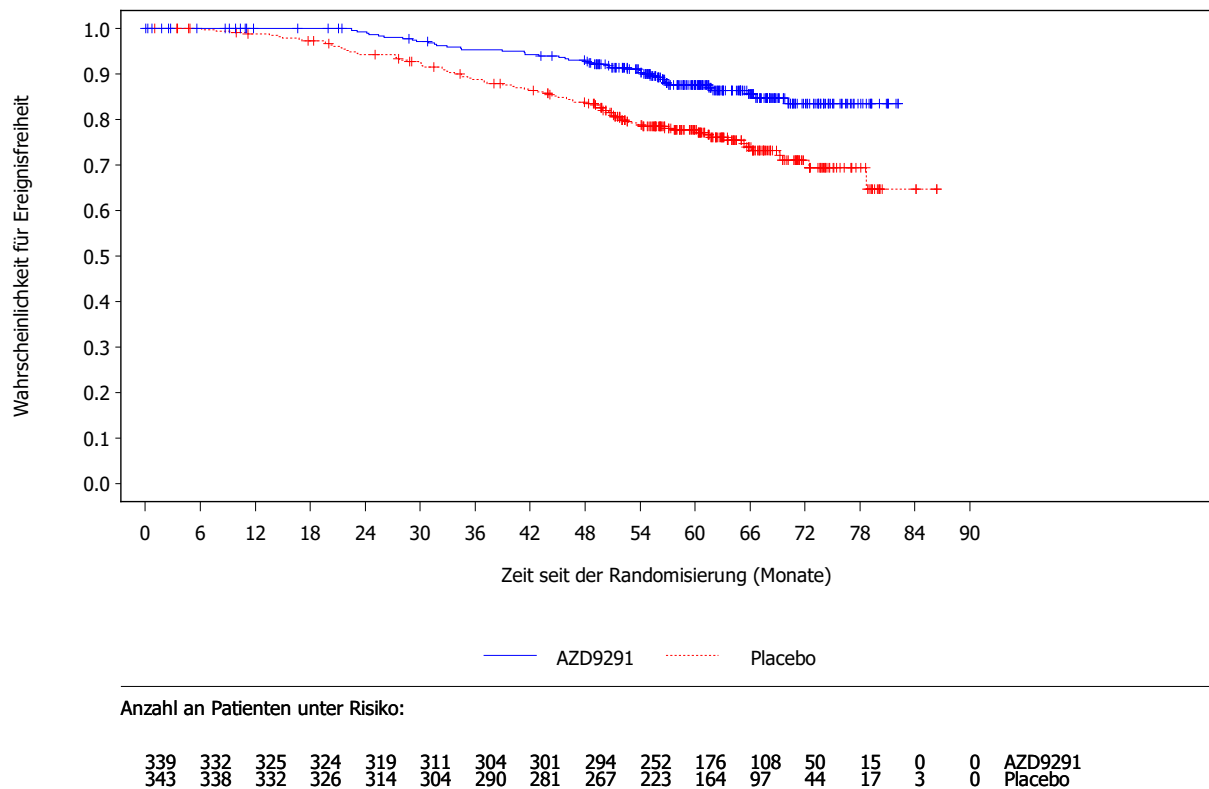


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

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

Nicht zutreffend.

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

**4.3.1.3.2 Morbidität: Rezidive - RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Rezidive

Studie	Operationalisierung
ADAURA	<p><b>Rezidive</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Rezidive beschreiben das Wiederauftreten der Erkrankung nach vollständiger Resektion und wurden wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokales oder regionäres Rezidiv: Rezidiv im Bereich des Tumorbetts, Hilums oder in den mediastinalen Lymphknoten; zytologisch/histologisch bestätigt</li> <li>• Fernrezidiv: Verbreitung der Erkrankung außerhalb des Bereichs des Tumorbetts, Hilums oder den mediastinalen Lymphknoten; radiologisch und/oder histopathologisch bestätigt, sofern die metastatische Läsion für die Biopsie leicht zugänglich ist</li> </ul> <p>Der Endpunkt Rezidive wird ausgewertet mittels Ereigniszeitanalyse (DFS) sowie Binäranalyse (Rezidivrate).</p> <p>DFS ist definiert als die Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zum Rezidiv der Erkrankung oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs), unabhängig davon, ob die Studienteilnehmer:in die randomisierte Therapie abgebrochen oder eine andere Therapie vor dem Rezidiv erhalten hat (d.h. Tag des DFS-Ereignisses oder Zensurierung – Tag der Randomisierung +1). Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Wiederauftreten der Krankheit aufwiesen oder nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert. Patient:innen, die nach mindestens zwei fehlenden Studienvisiten ein Wiederauftreten der Erkrankung aufwiesen oder starben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung vor den fehlenden Studienvisiten zensiert. Wenn ein/e Patient:in keine auswertbaren Visiten oder keine Daten zur Baseline hatte, wurde dieser an Tag 1 zensiert, sofern der/die Patient:in nicht innerhalb von zwei Visiten zur Baseline verstarb.</p> <p>Die Rezidivrate ist definiert als der Anteil der Patient:innen, die nach vollständiger Tumorresektion bis zum vorliegenden Datenschnitt ein Rezidiv erlitten oder verstarben. Als Ereignis gilt das erste Auftreten eines lokoregionären Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Endpunkt Rezidive wurde mithilfe bildgebender sowie zytologischer/histologischer Verfahren (CT- oder MRT-Scan) verblindet erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Für die Ereigniszeitanalyse wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Binäranalyse wird der Behandlungseffekt durch das OR, das RR und die RD mit 95%-KI und p-Wert abgebildet. OR beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, RR auf einem log-binomialen Modell und RD auf einem binomialen Modell.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitt</u> 11.04.2022 (finaler DFS-Datenschnitt)</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes Rezidive erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Bezüglich der Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung muss die vorzeitige Auswertung des primären Endpunkts der Studie, DFS, wegen überwältigender Wirksamkeit genannt werden, die das IDMC im Rahmen der regulären Sicherheitsüberprüfung mit partieller Sichtung der aktuellen Wirksamkeitsdaten beim 7. Treffen am 07. April 2020 aus ethischen Gründen empfohlen hat (Interimsdatenschnitt zum DFS vom 17.01.2020). Das Vorgehen wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und transparent dokumentiert und sämtliche Anpassungen zu erfolgten Auswertungen zu diesem Datenschnitt wurden anschließend nachvollziehbar in SAP und CSP festgehalten. Der aktuellste und finale DFS-Datenschnitt vom 11.04.2022 fand jedoch wieder wie im CSP ursprünglich festgelegt statt und war somit ergebnisunabhängig berichtet worden (ca. 247 Ereignisse bei ca. 490 Patient:innen im Stadium II-IIIa).

Zum finalen DFS-Datenschnitt unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 16,559 Monate (Osimertinib: 44,222 Monate; Placebo: 27,663 Monate). Da das Ende der Beobachtungszeit jedoch u.a. an das Erreichen eines Ereignisses (Rezidiv oder Tod) gekoppelt ist und andere Gründe, wie Rücknahme der Einverständniserklärung oder lost to follow-up, die eine informative Zensierung auslösen können, nur selten aufgetreten sind, wird nicht von einer relevanten Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ausgegangen. Des Weiteren ist im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse des Endpunktes Rezidive die mit diesem Datenschnitt ermöglichte Mindestbeobachtungsdauer von 3 Jahren zu berücksichtigen (100% der Patient:innen bis zum 11.04.2019 randomisiert). Dies entspricht dem Hochrisikozeitraum von etwa 3 Jahren nach kurativ intendierter Behandlung für die Entwicklung eines Rezidivs in der vorliegenden Indikation (11, 17).

Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive 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 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N <sup>a</sup> =339)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo			
	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>
<b>ADAURA</b>								
<b>DFS<sup>f</sup></b>	94 (27,7)	65,8 [61,7; NE]	211 (61,5)	28,1 [22,1; 35,0]	<b>0,27</b> [0,21; 0,34] <b>&lt;0,0001</b>	-	-	-
<b>Rezidivrate</b>	94 (27,7)	-	211 (61,5)	-	-	<b>0,24</b> [0,17; 0,33] <b>&lt;0,0001</b>	<b>0,45</b> [0,37; 0,54] <b>&lt;0,0001</b>	<b>-0,34</b> [-0,41; -0,27] <b>&lt;0,0001</b>
Rezidive	93 (27,4)	-	205 (59,8)	-	-	-	-	-
<i>Nur lokal/ regionär</i>	42 (12,4)	-	78 (22,7)	-	-	-	-	-
<i>Fernrezidiv</i>	45 (13,3)	-	107 (31,2)	-	-	-	-	-
<i>Lokal/ regionär und Fernrezidiv</i>	6 (1,8)	-	20 (5,8)	-	-	-	-	-
darunter ZNS- Rezidive	20 (5,9)	-	38 (11,1)	-	-	-	-	-
Tod <sup>g</sup>	1 (0,3)	-	6 (1,7)	-	-	-	-	-

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

Studie	Osimertinib (N <sup>a</sup> =339)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo			
	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>	OR [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>e</sup>
<p>Datenschnitt: 11.04.2022.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.                      b: Patient:innen mit Ereignis.                      c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.                      d: Patient:innen, die bei Studieneintritt ein Rezidiv aufwiesen, wurden am Tag 1 zensiert. Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. Nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den in der IVRS erfassten Faktoren. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Ein Hazard Ratio &lt;1 begünstigt Osimertinib.                      e: OR beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, RR auf einem Log-Binomial-Modell und RD auf einem Binomial-Modell. Ein OR und RR &lt;1 und RD &lt;0 begünstigen Osimertinib.                      f: DFS-Ereignisse werden als lokal/regionär, Fernrezidive oder Tod gewertet. Ereignisse, die nicht innerhalb von zwei geplanten Visiten (plus Visitenfenster) nach der letzten auswertbaren Beurteilung (oder Randomisierung) auftreten, werden zensiert und daher nicht als Ereignisse gewertet.                      g: Tod ohne Auftreten eines Rezidivs oder Tod innerhalb von zwei Visiten nach Baseline, wenn der/die Patient:in keine auswertbaren Bewertungen oder keine Daten zu Baseline aufweist.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (11, 76)</p>								

Im Osimertinib-Arm traten zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 27,7% der Patient:innen im Vergleich zu 61,5% der Patient:innen im Kontrollarm Rezidive oder Todesfälle auf (Tabelle 4-20). Es zeigte sich durch eine Behandlung mit Osimertinib eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für ein Rezidivereignis um 73% in der Ereigniszeitanalyse sowie eine Reduktion um 55% in der Binäranalyse (HR [95%-KI]: 0,27 [0,21; 0,34];  $p < 0,0001$ ; RR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,54];  $p < 0,0001$ ). Insbesondere ZNS-Rezidive traten im Osimertinib-Arm lediglich bei 5,9% der Patient:innen auf, wohingegen 11,1% der Patient:innen im Kontrollarm davon betroffen waren.

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4) illustrieren den Vorteil von Osimertinib gegenüber der Kontrolltherapie hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven. Der Anteil der Patient:innen, die im Osimertinib-Arm ohne Rezidiv blieben, betrug demnach nach 12 Monaten 97,8% (Placebo: 68,9%), nach 48 Monaten 72,7% (Placebo: 37,8%) und nach 60 Monaten 60,9% (Placebo: 33,6%) (11).

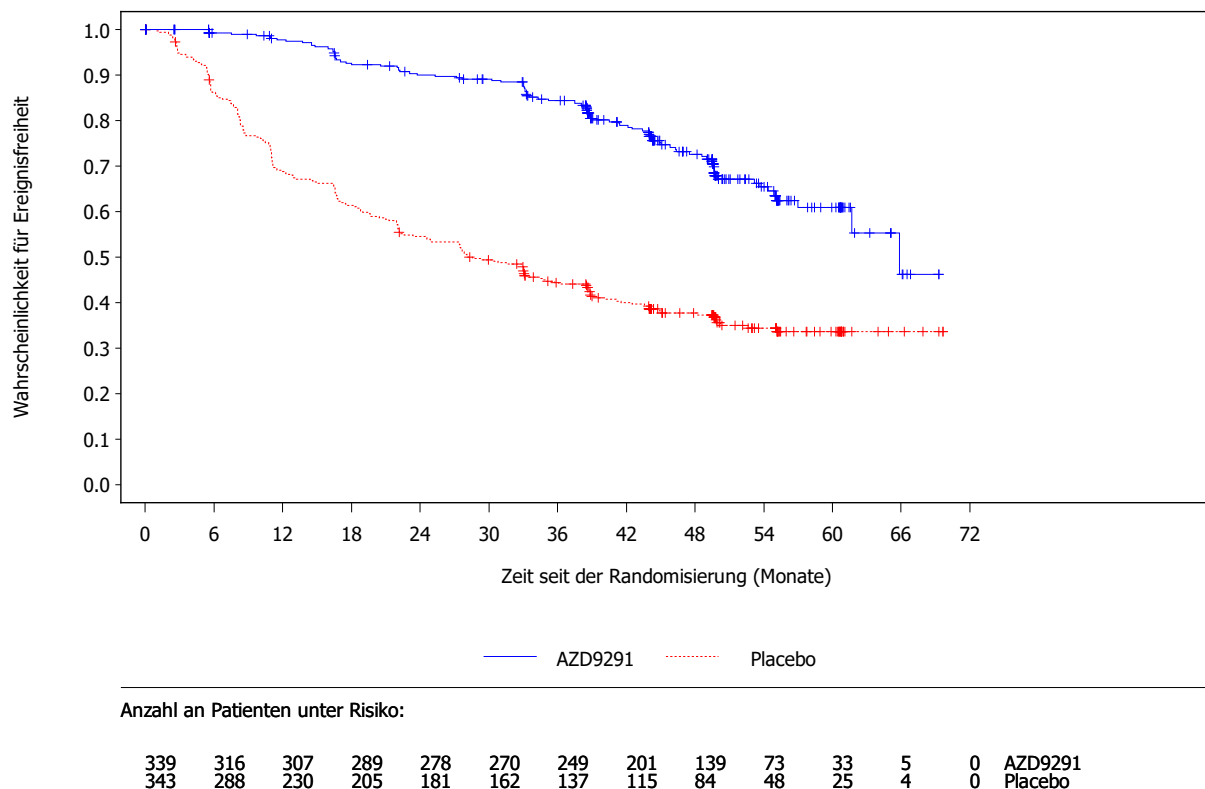


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.3 Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) – RCT**

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
ADAURA	<p><b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Patient:innen, bei denen nicht bekannt war, ob sie eine erste Folgetherapie erhielten, oder ob sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden am letzten bekannten Datum zensiert, an dem sie weder eine Folgetherapie erhalten hatten noch verstorben waren.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung erfolgte verblindet durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt. Eine vorzeitige Entblindung nach Auftreten eines Rezidivs war jedoch auf Anfrage der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zur weiteren Therapieplanung möglich.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. Nicht-asiatisch). Für die Ereigniszeitanalyse wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Die Art der Folgetherapien wurde tabellarisch dargestellt.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>27.01.2023 (finaler OS-Datenschnitt)</p>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie erfolgte doppelt verblindet mit Ausnahme der Fälle, in denen nach Auftreten eines Rezidivs und zur weiteren Therapieplanung auf Anfrage des Prüfarztes bzw. der Prüfarztin entblindet werden konnten, insbesondere im Placebo-Arm, in dem eine zulassungskonforme Weiterbehandlung mit Osimertinib im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium innerhalb der Studie ermöglicht wurde. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 27.01.2023 unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 23,951 Monate (Osimertinib: 57,298 Monate; Placebo: 33,347 Monate). Diesem wird mittels der Anwendung einer Ereigniszeitanalyse begegnet.

Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.



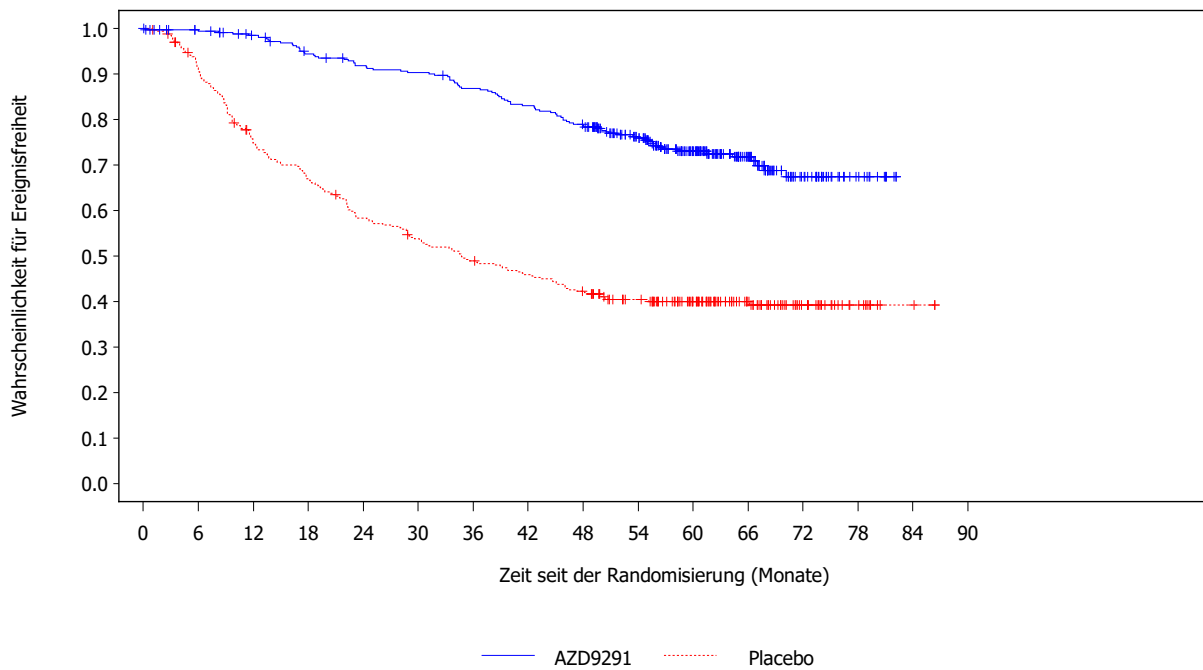
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N <sup>a</sup> =339)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>TFST</b>	89 (26,3)	NE [NE; NE]	201 (58,6)	34,7 [28,8; 44,6]	<b>0,28 [0,22; 0,35] &lt;0,0001</b>
<i>Erste Folgetherapie</i>	76 (85,4)	-	184 (91,5)	-	-
<i>Tod</i>	13 (14,6)	-	17 (8,5)	-	-
Datenschnitt: 27.01.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnung anhand der Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den in der IVRS erfassten Faktoren. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Ein Hazard Ratio <1 begünstigt Osimertinib. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (12)					

Im Beobachtungszeitraum benötigten deutlich mehr Patient:innen im Kontrollarm eine Folgetherapie oder verstarben als nach der Behandlung mit Osimertinib (58,6% vs. 26,3%), wobei die große Mehrheit dieser Patient:innen eine Folgetherapie beginnen konnte (Tabelle 4-23). Der Median wurde im Osimertinib-Arm nicht erreicht, im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod 34,7 Monate (95%-KI: 28,8; 44,6). Das Risiko ein Ereignis (Folgetherapie oder Tod) zu erleiden war unter Osimertinib im Vergleich zur Kontrolltherapie um 72% verringert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,28 [0,22; 0,35]; p<0,0001).

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-5) illustrieren den Vorteil von Osimertinib gegenüber der Kontrolltherapie hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie schon ab etwa 3 Monaten sehr deutlich.



Anzahl an Patienten unter Risiko:

339	328	318	302	292	287	275	263	249	208	147	87	37	12	0	0	AZD9291
343	308	250	224	194	178	162	151	138	118	89	54	27	10	2	0	Placebo

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

Tabelle 4-24 gibt Aufschluss über die Art der ersten Folgetherapie.

Tabelle 4-24: Art der ersten Folgetherapie für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erste Folgetherapie oder Tod <sup>a</sup>	Anzahl der Patient:innen mit Ereignissen (%)	
	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
<b>Erste Folgetherapie</b>		
<i>Jegliche erste Folgetherapie</i>	76 (85,4)	184 (91,5)
Inhibitoren der anaplastischen Lymphomkinase (ALK)	0	1 (0,5)
<i>Crizotinib</i>	0	1 (0,5)
Inhibitoren der EGFR-Tyrosinkinase	53 (69,7)	154 (83,7)
<i>Afatinib</i>	3 (3,9)	25 (13,6)
<i>Aumolertinib Mesilat</i>	1 (1,3)	1 (0,5)
<i>Epitinib</i>	0	1 (0,5)
<i>Erlotinib</i>	6 (7,9)	21 (11,4)
<i>Gefitinib</i>	11 (14,5)	53 (28,8)
<i>Icotinib Hydrochlorid</i>	2 (2,6)	13 (7,1)
<i>Osimertinib</i>	31 (40,8)	50 (27,2)
Folsäureanaloga	10 (13,2)	8 (4,3)
<i>Pemetrexed</i>	10 (13,2)	8 (4,3)
Nicht kodiert <sup>b</sup>	28 (36,8)	47 (25,5)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	1 (1,3)	0
Andere Wirkstoffe, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	1 (1,3)	2 (1,1)
<i>Denosumab</i>	1 (1,3)	2 (1,1)
PD-1-/PD-L1-Inhibitoren	3 (3,9)	1 (0,5)
<i>Durvalumab</i>	2 (2,6)	1 (0,5)
<i>Pembrolizumab</i>	1 (1,3)	0
Platinverbindungen	17 (22,4)	18 (9,8)
<i>Carboplatin</i>	13 (17,1)	10 (5,4)
<i>Cisplatin</i>	3 (3,9)	7 (3,8)
<i>Oxaliplatin</i>	1 (1,3)	1 (0,5)
Podophyllotoxinderivate	0	1 (0,5)
<i>Etoposid</i>	0	1 (0,5)
Pyrimidinanaloga	3 (3,9)	3 (1,6)
<i>Capecitabin</i>	0	1 (0,5)
<i>Fluorouracil</i>	1 (1,3)	0
<i>Gemcitabin</i>	1 (1,3)	0

Erste Folgetherapie oder Tod <sup>a</sup>	Anzahl der Patient:innen mit Ereignissen (%)	
	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)
<i>Gimeracil; Oteracil; Tegafur</i>	1 (1,3)	2 (1,1)
Taxane	5 (6,6)	7 (3,8)
<i>Docetaxel</i>	1 (1,3)	2 (1,1)
<i>Paclitaxel</i>	4 (5,3)	5 (2,7)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	2 (2,6)	2 (1,1)
<i>Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin</i>	2 (2,6)	2 (1,1)
Inhibitoren der VEGFR-Tyrosinkinase	0	1 (0,5)
<i>Axitinib</i>	0	1 (0,5)
Inhibitoren des VEGF/VEGFR	5 (6,6)	7 (3,8)
<i>Bevacizumab</i>	5 (6,6)	7 (3,8)
Vincaalkaloide und Analoga	0	2 (1,1)
<i>Vinorelbin</i>	0	2 (1,1)
<b>Tod</b>		
<i>Tod</i>	13 (14,6)	17 (8,5)
Datenschnitt: 27.01.2023 a: Beinhaltet eine Antikrebs-Therapie mit einem Startdatum an oder nach dem Datum der letzten Dosis der Studienbehandlung und vor Rücktritt aus der Studie. Schließt eine Antikrebs-Therapie mit Startdatum nach Studienende aus. b: Nicht kodierte Anwendung beinhaltet Radiotherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (12)		

In der Studie ADAURA erhielten 76 Patient:innen (85,4%) nach einer Osimertinib- und 184 Patient:innen (91,5%) nach Placebo-Behandlung eine erste Folgetherapie. 13 verstorbene Patient:innen im Osimertinib-Arm und 17 verstorbene Patient:innen im Placebo-Arm flossen ebenfalls in die Auswertung des Endpunktes TFST ein. Nach einer Osimertinib-Behandlung zählten die Kategorien Inhibitoren der EGFR-Tyrosinkinase (69,7%) und Platinverbindungen (22,4%) sowie nicht kodiert (d.h. Radiotherapie; 36,8%) zu den häufigsten ersten Folgetherapien. Darunter bildeten Gefitinib (14,5%), Osimertinib (40,8%), Pemetrexed (13,2%) und Carboplatin (17,1%) die häufigsten Folgetherapien. Im Anschluss an die Placebo-Phase wurden am häufigsten Folgetherapien der Kategorien Inhibitoren der EGFR-Tyrosinkinase (83,7%) und Radiotherapie (25,5%) angewendet. In den meisten Fällen wurden hier Afatinib (13,6%), Erlotinib (11,4%), Gefitinib (28,8%) oder Osimertinib (27,2%) verabreicht.

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 – 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 von Endpunkt SF-36

Studie	Operationalisierung
ADAURA	<p><b>SF-36</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der SF-36 ist ein generischer, indikationsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der psychischen, sozialen und körperlichen Dimension der Gesundheit der Patient:innen. Das Ergebnis der Messung wird auf den Wertebereich 0 bis 100 standardisiert, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt. Bei den aggregierten Summenscores PCS (körperliche Gesundheit) und MCS (psychische Gesundheit) handelt es sich nach Transformation um normierte Werte, die nicht mehr einer Skalenspannweite von 0 bis 100 entsprechen, was bei einer Responderanalyse mit 15%-Skalenspannweite zu berücksichtigen ist (49).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden 12 Wochen und 24 Wochen nach Randomisierung sowie nachfolgend alle 24 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) bis zum Rezidiv, bis zur regulären Beendigung der Studientherapie (nach 3 Jahren) oder bis zum vorzeitigen Therapie- oder Studienabbruch aus anderen Gründen, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Für die aggregierten Summenscores PCS (körperliche Gesundheit) und MCS (psychische Gesundheit) wurden absolute Werte sowie die Veränderung im Vergleich zur Baseline berechnet.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen wurde das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die Analyse erfolgte unstratifiziert und unter Verwendung der Breslow-Methode für Bindungskorrekturen.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um 15% der Skalenspannweite) wurde unter Verwendung einer MID von 9,423 Punkten (PCS) bzw. 9,618 Punkten berechnet (MCS). Eine Bestätigung der Verschlechterung zur darauffolgenden Visite war nicht notwendig. Patient:innen mit auswertbaren Daten zur Baseline, bei denen keine klinisch bedeutsame Verschlechterung eingetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren SF-36-Bewertung zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline für einen Score werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Die aggregierten Summenscores PCS und MCS wurden außerdem als Differenz der mittleren Veränderung des jeweiligen Scores im Vergleich zur Baseline mittels MMRM in Form der Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive des 95%-KI mit dazugehörigem p-Wert dargestellt. Das MMRM beinhaltet Behandlung, Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie den Baselinewert als Kovariate und die Interaktion aus Baselinewert und Visite. Die Analyse umfasste alle Visiten bis Woche 156, außer die Visite zum Abbruch der Behandlung, die ausgeschlossen wurde. Die Patient:in wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Da das MMRM mit einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix nicht konvergierte, wurde eine Varianz-Kovarianz-Matrix nach Toeplitz (Heterogen) zur Modellierung des Within-Subject Errors verwendet. Zusätzlich wurde die Effektgröße Hedges' g für die standardisierte Differenz dargestellt. Liegt das KI für die Effektgröße des Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven sowie dem grafischen Verlauf der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenschnitt</u> 11.04.2022 (finaler DFS-Datenschnitt)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes des Fragebogens SF-36 erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Die Rücklaufquoten des SF-36 Fragebogens zum Datenschnitt vom 11.04.2022 waren in beiden Behandlungsarmen bis zum Ende der Beobachtungszeit zur Woche 156 hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 87,3% und im Kontrollarm bei mindestens 80,3%. Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich um 13,67 Monate (Osimertinib: 35,78 Monate; Placebo: 22,11 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen. Hierbei wurde entgegen der Planung gemäß SAP die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ohne Notwendigkeit einer Bestätigung zur nachfolgenden Visite ausgewertet, um das Verzerrungspotential durch die Definition der Ereignisse für die Analyse weiter zu reduzieren (8).

Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

Die Tabelle 4-27 zeigt die Rücklaufquoten des SF-36. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 156 konstant über 80%.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen/ Anzahl erwarteter Fragebögen		Rücklaufquote <sup>a</sup> n (%)	
	Osimertinib n=339	Placebo n=343	Osimertinib	Placebo
<b>ADAURA</b>				
Baseline	314/338	316/341	92,9	92,7
Woche 12	312/316	324/329	98,7	98,5
Woche 24	294/298	295/301	98,7	98,0
Woche 48	280/284	233/241	98,6	96,7
Woche 72	253/262	202/209	96,6	96,7
Woche 96	243/249	174/182	97,6	95,6
Woche 120	231/238	156/164	97,1	95,1
Woche 144	215/225	137/144	95,6	95,1
Woche 156	193/221	110/137	87,3	80,3
Therapieabbruch	82/112	147/198	73,2	74,2
Datenschnitt: 11.04.2022				
a: Die Rücklaufquote ergibt sich aus der Anzahl der ausgewerteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der erwarteten Fragebögen (x100).				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (11)				



Die Tabelle 4-28 zeigt die Mittelwerte der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit des SF-36 zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

Tabelle 4-28: Darstellungen der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkte	Körperliche Gesundheit (PCS)				Psychische Gesundheit (MCS)			
	Osimertinib (N=339)		Placebo (N=343)		Osimertinib (N=339)		Placebo (N=343)	
	n <sup>a</sup>	MW (SD)	n <sup>a</sup>	MW (SD)	n <sup>a</sup>	MW (SD)	n <sup>a</sup>	MW (SD)
<b>ADAURA</b>								
Baseline <sup>b</sup>	316	47,04 (7,309)	317	46,66 (7,345)	316	46,30 (10,289)	317	46,84 (10,743)
Woche 12	311	47,19 (7,558)	323	47,69 (7,058)	311	47,58 (9,570)	323	49,57 (8,906)
Woche 24	292	48,01 (7,512)	294	48,44 (7,316)	292	48,36 (9,615)	294	49,13 (9,993)
Woche 48	280	48,43 (7,167)	232	48,74 (7,592)	280	49,68 (9,120)	232	50,27 (9,523)
Woche 72	254	49,26 (7,113)	201	49,84 (7,304)	254	48,57 (8,907)	201	50,96 (9,176)
Woche 96	243	48,44 (7,799)	174	49,57 (7,373)	243	48,77 (9,285)	174	50,32 (9,536)
Woche 120	233	49,51 (7,323)	157	49,55 (7,609)	233	48,09 (9,779)	157	50,64 (9,091)
Woche 144	215	49,65 (7,470)	137	49,72 (7,775)	215	48,30 (9,216)	137	50,59 (9,187)
Woche 156	191	49,45 (7,236)	109	50,24 (7,836)	192	48,27 (9,235)	110	49,98 (9,523)
Therapie- abbruch	80	46,86 (8,144)	147	45,62 (8,581)	80	43,49 (10,758)	147	43,66 (11,208)
Datenschnitt: 11.04.2022								
a: Anzahl Patient:innen mit einem Wert zum Messzeitpunkt.								
b: Der Wert zur Baseline ist definiert als die letzte auswertbare Bewertung am oder vor dem Datum der ersten Dosis (einschließlich Screening-Phase)								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (11)								

Die Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 zeigen die grafischen Verläufe der Mittelwerte der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit des SF-36 zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

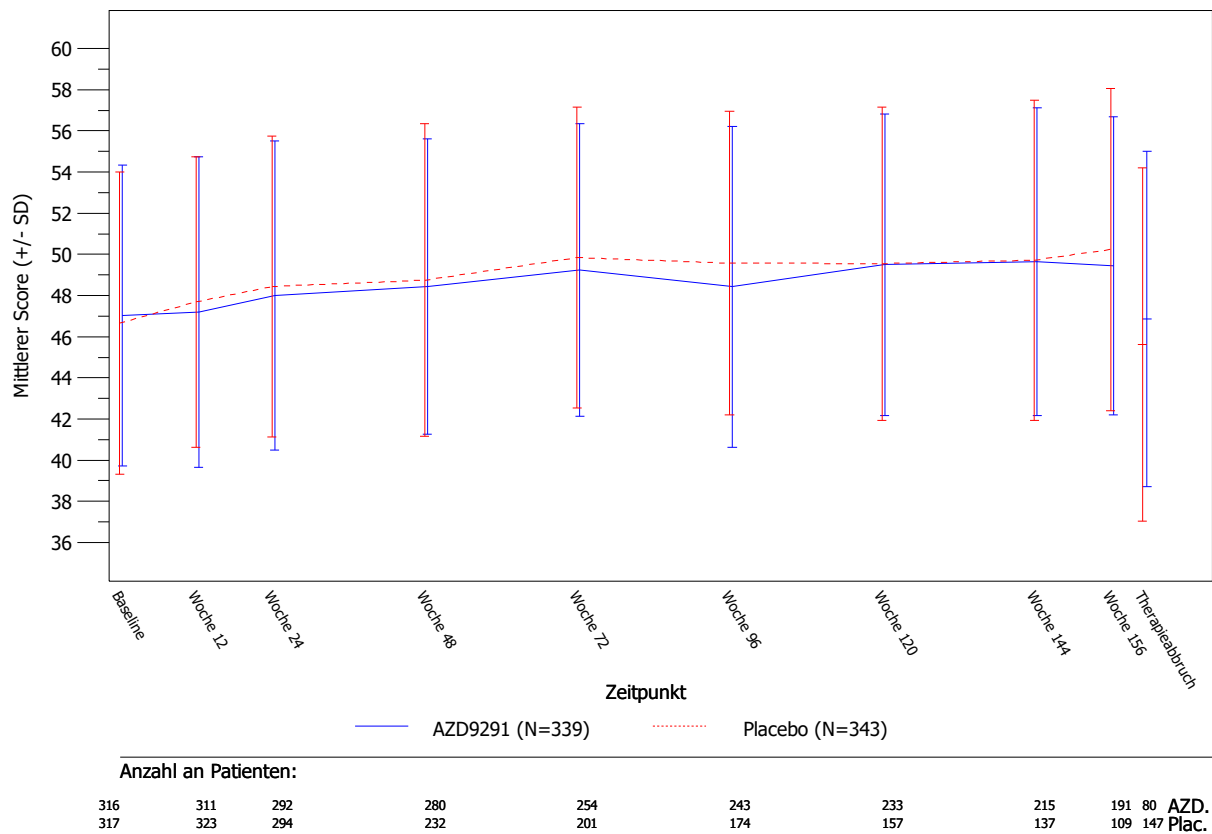


Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für die körperliche Gesundheit (PCS) des SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

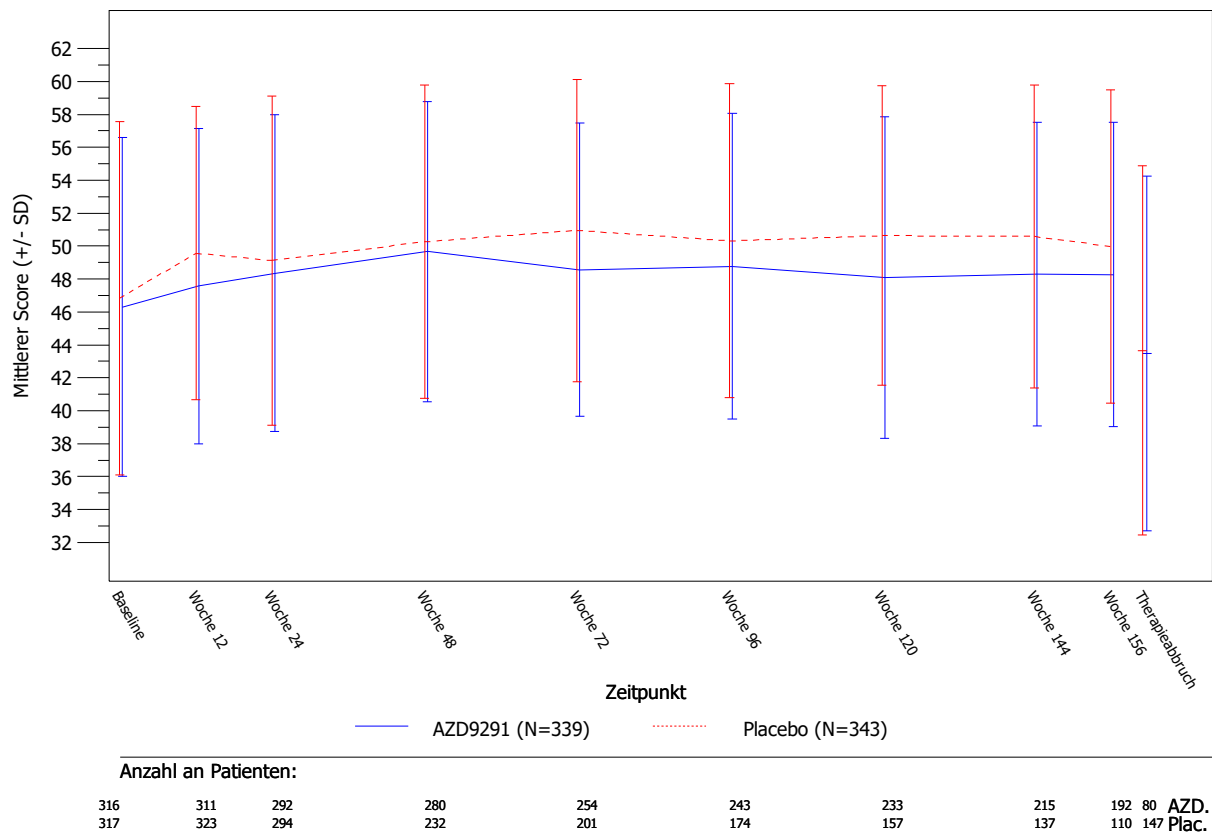


Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für die psychische Gesundheit (MCS) des SF-36 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

Die Ausgangswerte (Baseline) der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit waren zu Studienbeginn vergleichbar und zeigen, dass die Studienteilnehmer:innen ein hohes Maß an körperlicher und geistiger Lebensqualität aufwiesen. Diese gute Lebensqualität konnte im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Mittlere Veränderung der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit im Vergleich zur Baseline im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib (N <sup>a</sup> =339)			Placebo (N <sup>a</sup> =343)			Osimertinib vs. Placebo	
	n <sup>b</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>c</sup>	Veränderung MW (SE)	n <sup>b</sup>	MW (SD) zur Baseline <sup>c</sup>	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] <sup>d</sup> p-Wert	Hedges' g [95%-KI] <sup>e</sup> p-Wert
<b>ADAURA</b>								
<b>Körperliche Gesundheit (PCS)</b>								
Durchschnitt über alle Visiten	293	46,95 (7,314)	1,53 (0,293)	303	46,56 (7,442)	2,40 (0,308)	-0,87 [-1,701; -0,033] 0,0417	-0,17 [-0,328; -0,006] 0,0421
<b>Psychische Gesundheit (MCS)</b>								
Durchschnitt über alle Visiten	293	46,34 (10,255)	0,84 (0,370)	303	47,02 (10,474)	2,39 (0,389)	-1,55 [-2,607; -0,500] 0,0039	-0,24 [-0,398; -0,076] 0,0040
Datenschnitt: 11.04.2022								
a: Anzahl analysierter Patient:innen.								
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.								
c: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurde.								
d: Der Behandlungsunterschied wird anhand einer MMRM-Analyse zur Veränderung von Baseline mit Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte, Baseline als Kovariate und Interaktion zwischen Baseline und Visite berechnet. Die Analyse umfasste alle Visiten bis Woche 156, außer die Visite zum Abbruch der Behandlung, die ausgeschlossen wurde. Die Patient:in wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Da das MMRM-Modell mit einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix nicht konvergiert, wurde eine Varianz-Kovarianz-Matrix nach Toeplitz (Heterogen) zur Modellierung des Within-Subject Errors verwendet.								
e: Standardisierte Mittelwertdifferenz.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (76)								

Im Durchschnitt verbesserten sich die körperliche (PCS) und psychische (MCS) Gesundheit mit Osimertinib im Studienverlauf geringfügig, jedoch in geringerem Ausmaß als unter Placebo-Behandlung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war für die psychische Gesundheit (MCS) statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -1,55 [-2,607; -0,500]; p=0,0039), jedoch nicht von klinischer Relevanz (Hedges' g [95%-KI]: -0,24 [-0,398; 0,076]; p=0,0040). Auch für die PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95%-KI]: -0,87 [-1,701; -0,033]; p=0,0417), der jedoch nicht klinisch relevant war (Hedges' g [95%-KI]: -0,17 [-0,328; -0,006]; p=0,0421) (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) und psychischen Gesundheit (MCS) (Reduktion um  $\geq 9,423$  bzw.  $\geq 9,618$  Punkte) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N <sup>a</sup> =339)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n (%) <sup>b</sup>	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
Körperliche Gesundheit (PCS): Reduktion um $\geq 9,423$ Punkte	57 (16,8)	NE [NE; NE]	53 (15,5)	NE [NE; NE]	0,99 [0,68; 1,44] 0,9444
Psychische Gesundheit (MCS): Reduktion um $\geq 9,618$ Punkte	98 (28,9)	NE [NE; NE]	89 (25,9)	NE [NE; NE]	1,01 [0,76; 1,35] 0,9276
Datenschnitt: 11.04.2022. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein Hazard Ratio <1 begünstigt Osimertinib. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

In der Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich für die körperliche Gesundheit (PCS) und die psychische Gesundheit (MCS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 gezeigt.

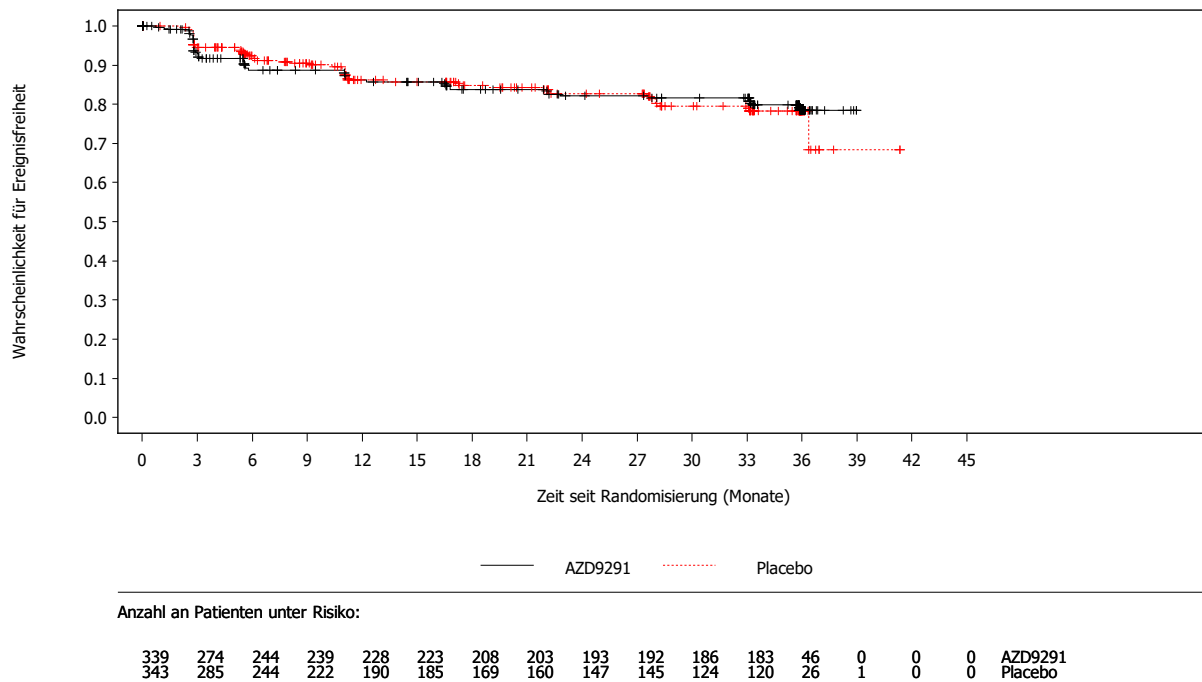


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PCS) des SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um  $\geq 9,423$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
 Quelle: (76)

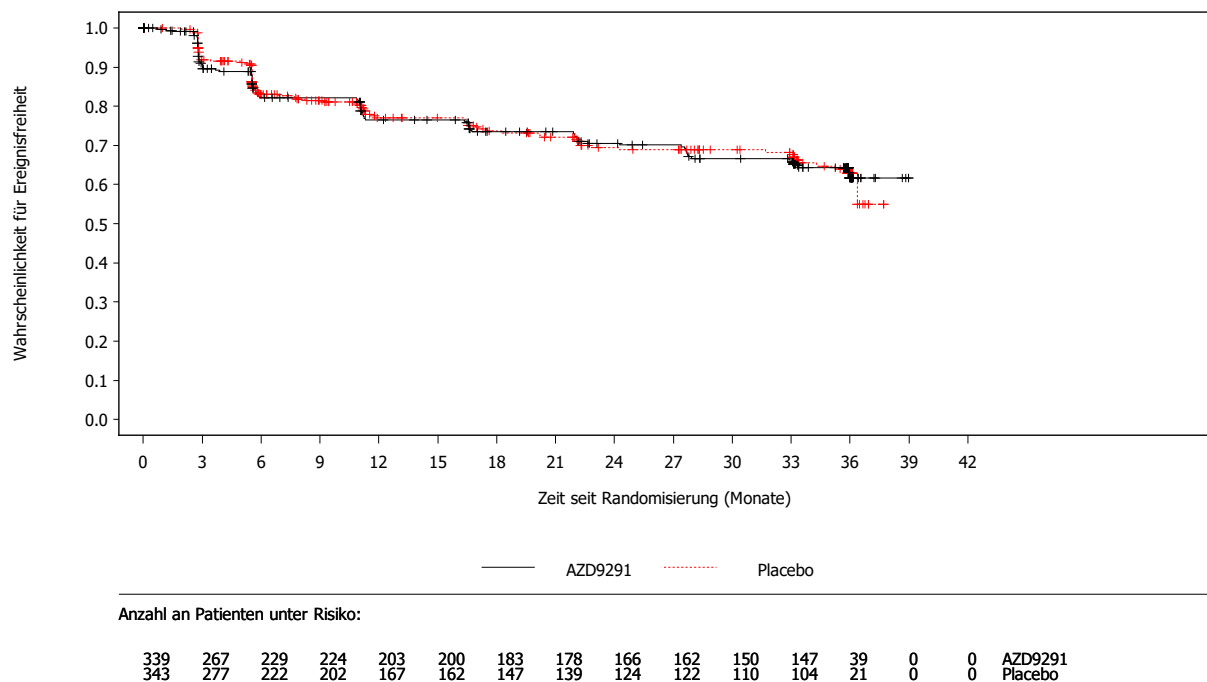


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verschlechterung der psychischen Gesundheit (MCS) des SF-36 – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um  $\geq 9,618$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

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

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.5 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ADAURA	<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Definition</u></p> <p>Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand können Symptome (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), Zeichen (z.B. Tachykardie, Lebervergrößerung) oder anormale Untersuchungsergebnisse (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis. Für die Auswertung wurden nur UE ab der 1. Dosis der Studienmedikation einbezogen.</p> <p>UE wurden nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 4.03) herangezogen.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), schwerwiegend)</li> <li>• UE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeiten jeweils ab 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm.</li> </ul> <p>Für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten.</p> <p>Für die Ergebnisse der UE, schweren UE sowie SUE, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem nicht-statistisch signifikanten Effekt führen, erfolgt die Darstellung mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>11.04.2022 (finaler DFS-Datenschnitt)</p>



Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erhebung des Endpunktes UE erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse der SAS-Population, d.h. aller Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 11.04.2022 unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 10,64 Monate (Osimertinib: 36,76 Monate; Placebo: 26,12 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch zunächst nicht ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

**4.3.1.3.5.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	
<b>ADAURA</b>					
UE	330 (97,9)	0,4 [0,3; 0,5]	309 (90,1)	1,0 [0,7; 1,0]	<b>1,85</b> <b>[1,57; 2,18]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	79 (23,4)	NE [NE; NE]	48 (14,0)	NE [NE; NE]	<b>1,55</b> <b>[1,09; 2,19]</b> <b>0,0142</b>
SUE	68 (20,2)	NE [NE; NE]	47 (13,7)	NE [NE; NE]	1,28 [0,88; 1,84] 0,1932
Therapie- abbrüche aufgrund von UE	43 (12,8)	NE [NE; NE]	9 (2,6)	NE [NE; NE]	<b>3,44</b> <b>[1,99; 5,93]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt.					
c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Die Ergebnisse für die UE, schwere UE, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 4-33 dargestellt. UE traten in der Studie ADAURA in beiden Studienarmen auf (Osimertinib: 97,9%; Placebo: 90,1%). Es liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Osimertinib hinsichtlich der UE vor (HR [95%-KI]: 1,85 [1,57; 2,18];  $p < 0,0001$ ). UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden im Osimertinib-Arm ebenfalls häufiger beobachtet als im Placebo-Arm (Osimertinib: 23,4%; Placebo: 14,0%). Das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden war unter Osimertinib statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,55 [1,09; 2,19];  $p = 0,0142$ ). Die Risiken, ein SUE zu erleiden, unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant voneinander (Osimertinib: 20,2%; Placebo: 13,7%). Die Ereigniszeitanalyse zeigte zwischen den Studienarmen keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,28 [0,88; 1,84];  $p = 0,1932$ ). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm häufiger auf (Osimertinib: 12,8%; Placebo: 2,6%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,44 [1,99; 5,93];  $p < 0,0001$ ).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13) veranschaulicht.

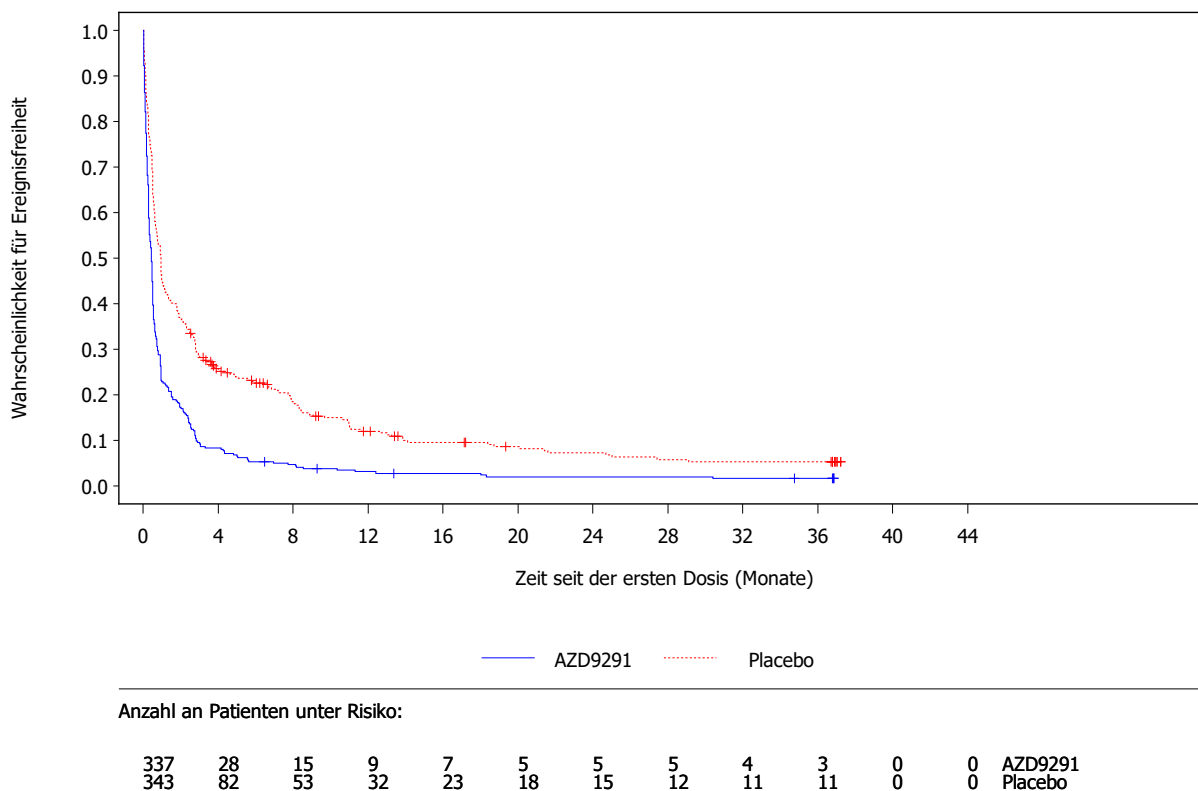


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

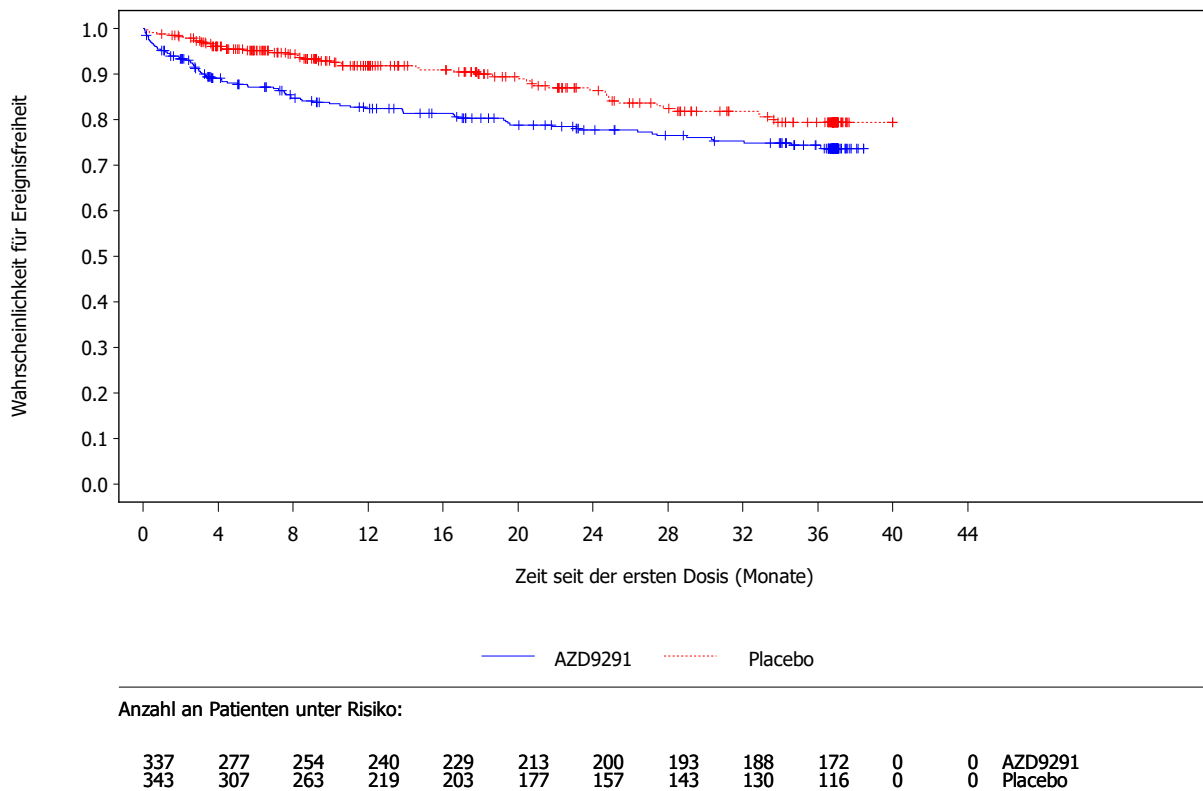


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

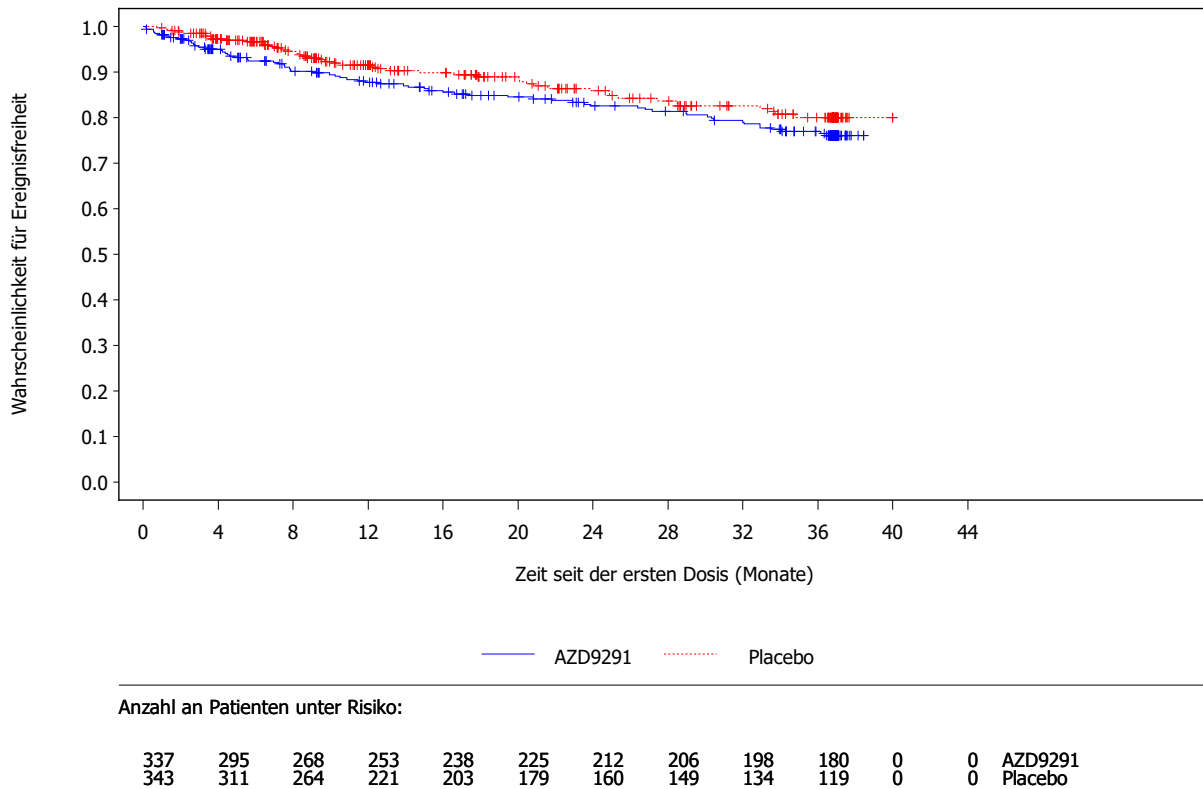


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

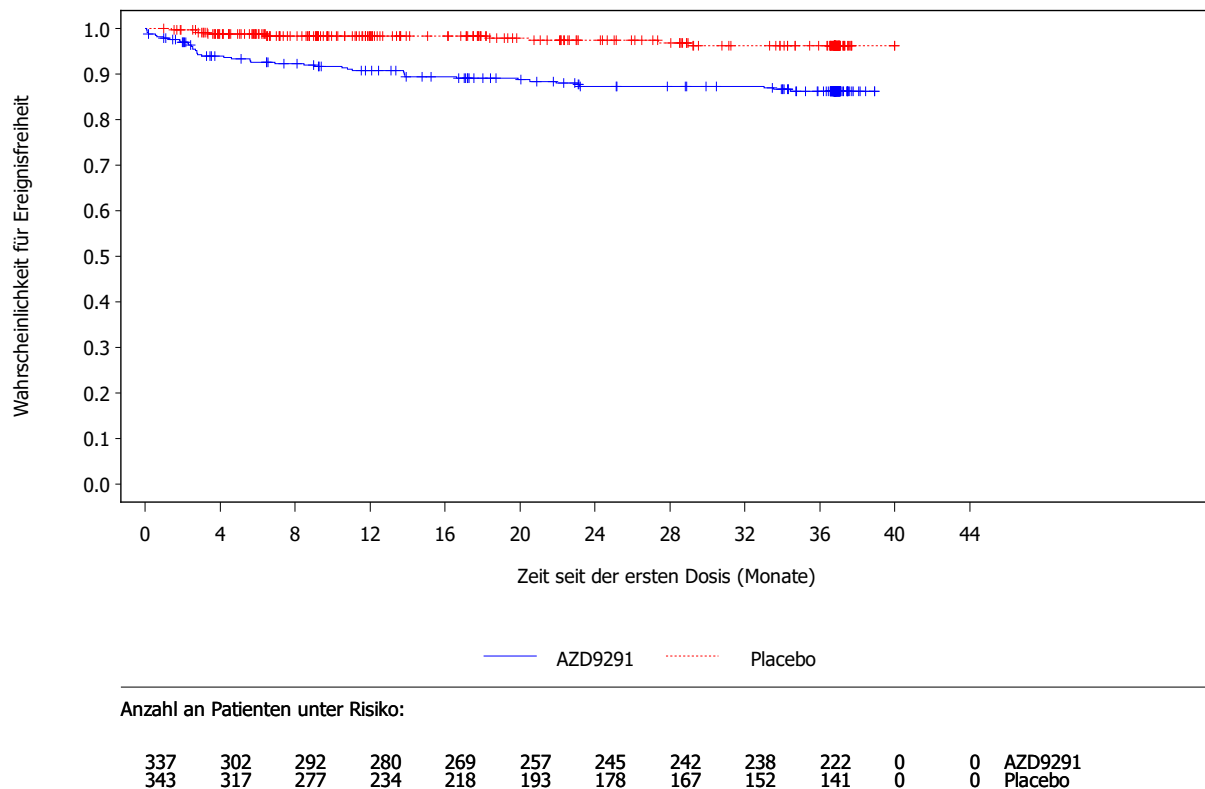


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (76)

#### 4.3.1.3.5.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Gemäß den Vorgaben des G-BA soll eine ergänzende Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad) mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$ , aber bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem Studienarm nach MedDRA SOC und PT

Somit ergibt sich eine Mindestanzahl von 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm für die Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad auf Ebene der SOC und PT.

Die Ergebnisse für UE, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Alle nicht statistisch signifikanten Effekte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  Patient:innen und bei  $\geq 1\%$  der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	109 (32,3)	NE [NE; NE]	79 (23,0)	NE [NE; NE]	<b>1,35</b> <b>[1,01; 1,79]</b> <b>0,0417</b>
<i>Ermüdung</i>	32 (9,5)	NE [NE; NE]	17 (5,0)	NE [NE; NE]	<b>1,78</b> <b>[1,02; 3,13]</b> <b>0,0436</b>
<i>Schleimhaut- entzündung</i>	10 (3,0)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	<b>4,97</b> <b>[1,52; 16,25]</b> <b>0,0079</b>
Augenerkrankungen	66 (19,6)	NE [NE; NE]	42 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>1,56</b> <b>[1,07; 2,27]</b> <b>0,0220</b>
<i>Sehen verschwommen</i>	12 (3,6)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>3,16</b> <b>[1,15; 8,72]</b> <b>0,0261</b>
<i>Epistaxis</i>	21 (6,2)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>3,03</b> <b>[1,40; 6,57]</b> <b>0,0049</b>
<i>Nasenschleimhaut trocken</i>	11 (3,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	<b>NC</b> <b>[NC; NC]</b> <b>0,0011</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	249 (73,9)	2,7 [1,8; 4,8]	130 (37,9)	NE [NE; NE]	<b>2,71</b> <b>[2,21; 3,33]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<i>Alopezie</i>	21 (6,2)	NE [NE; NE]	8 (2,3)	NE [NE; NE]	<b>2,39</b> <b>[1,15; 4,95]</b> <b>0,0195</b>
<i>Ausschlag</i>	33 (9,8)	NE [NE; NE]	12 (3,5)	NE [NE; NE]	<b>2,38</b> <b>[1,32; 4,27]</b> <b>0,0038</b>
<i>Ausschlag papulös</i>	17 (5,0)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>3,90</b> <b>[1,62; 9,40]</b> <b>0,0024</b>
<i>Dermatitis akneiform</i>	41 (12,2)	NE [NE; NE]	16 (4,7)	NE [NE; NE]	<b>2,45</b> <b>[1,46; 4,12]</b> <b>0,0007</b>

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

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<i>Hautfissuren</i>	19 (5,6)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <0,0001
<i>Nagelerkrankung</i>	22 (6,5)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	4,30 [1,96; 9,43] 0,0003
<i>Onychoklasie</i>	15 (4,5)	NE [NE; NE]	2 (0,6)	NE [NE; NE]	4,26 [1,64; 11,03] 0,0029
<i>Pruritus</i>	70 (20,8)	NE [NE; NE]	30 (8,7)	NE [NE; NE]	2,26 [1,53; 3,35] <0,0001
<i>Trockene Haut</i>	84 (24,9)	NE [NE; NE]	23 (6,7)	NE [NE; NE]	3,36 [2,30; 4,91] <0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (siehe Anhang 4G)				
<i>Hämaturie</i>	4 (1,2)	NE [NE; NE]	14 (4,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,11; 0,72] 0,0077
<i>Proteinurie</i>	14 (4,2)	NE [NE; NE]	4 (1,2)	NE [NE; NE]	2,82 [1,12; 7,12] 0,0282
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (22,8)	NE [NE; NE]	12 (3,5)	NE [NE; NE]	4,51 [2,98; 6,84] <0,0001
<i>Anämie</i>	28 (8,3)	NE [NE; NE]	7 (2,0)	NE [NE; NE]	3,08 [1,58; 5,98] 0,0009
<i>Leukopenie</i>	20 (5,9)	NE [NE; NE]	6 (1,7)	NE [NE; NE]	2,76 [1,28; 5,96] 0,0099
<i>Neutropenie</i>	21 (6,2)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	5,97 [2,58; 13,80] <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	27 (8,0)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	243 (72,1)	1,9 [1,1; 2,5]	157 (45,8)	25,0 [19,2; NE]	2,23 [1,82; 2,72] <0,0001



Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<i>Abdominalschmerz</i>	20 (5,9)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>3,22</b> [1,47; 7,06] <b>0,0036</b>
<i>Aphthöses Ulkus</i>	12 (3,6)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	<b>5,18</b> [1,74; 15,41] <b>0,0031</b>
<i>Diarrhö</i>	159 (47,2)	NE [NE; NE]	70 (20,4)	NE [NE; NE]	<b>2,64</b> [2,04; 3,43] <b>&lt;0,0001</b>
<i>Dyspepsie</i>	15 (4,5)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>2,42</b> [1,003; 5,84] <b>0,0492</b>
<i>Mundtrockenheit</i>	16 (4,7)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>2,80</b> [1,19; 6,60] <b>0,0187</b>
<i>Mundulzeration</i>	39 (11,6)	NE [NE; NE]	10 (2,9)	NE [NE; NE]	<b>3,35</b> [1,91; 5,87] <b>&lt;0,0001</b>
<i>Stomatitis</i>	59 (17,5)	NE [NE; NE]	15 (4,4)	NE [NE; NE]	<b>3,55</b> [2,25; 5,60] <b>&lt;0,0001</b>
<i>Zahnschmerzen</i>	8 (2,4)	NE [NE; NE]	18 (5,2)	NE [NE; NE]	<b>0,41</b> [0,19; 0,89] <b>0,0232</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (siehe Anhang 4G)				
<i>Dysgeusie</i>	11 (3,3)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	<b>5,49</b> [1,77; 17,03] <b>0,0032</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	227 (67,4)	8,0 [5,8; 10,9]	152 (44,3)	24,6 [18,5; 33,3]	<b>1,88</b> [1,53; 2,30] <b>&lt;0,0001</b>
<i>Gastroenteritis</i>	10 (3,0)	NE [NE; NE]	2 (0,6)	NE [NE; NE]	<b>3,24</b> [1,04; 10,11] <b>0,0429</b>
<i>Paronychie</i>	92 (27,3)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>6,84</b> [4,59; 10,19] <b>&lt;0,0001</b>
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (2,7)	NE [NE; NE]	17 (5,0)	NE [NE; NE]	<b>0,46</b> [0,21; 0,99] <b>0,0465</b>

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (siehe Anhang 4G)				
<i>Arthralgie</i>	23 (6,8)	NE [NE; NE]	37 (10,8)	NE [NE; NE]	<b>0,52</b> <b>[0,31; 0,86]</b> <b>0,0115</b>
<i>Muskelspasmen</i>	26 (7,7)	NE [NE; NE]	5 (1,5)	NE [NE; NE]	<b>3,56</b> <b>[1,76; 7,22]</b> <b>0,0004</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	95 (28,2)	NE [NE; NE]	45 (13,1)	NE [NE; NE]	<b>2,03</b> <b>[1,45; 2,82]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<i>Appetit vermindert</i>	48 (14,2)	NE [NE; NE]	13 (3,8)	NE [NE; NE]	<b>3,26</b> <b>[1,97; 5,39]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Untersuchungen	148 (43,9)	NE [NE; NE]	85 (24,8)	NE [NE; NE]	<b>1,90</b> <b>[1,47; 2,46]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<i>Blutharnstoff erhöht</i>	10 (3,0)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	<b>4,64</b> <b>[1,42; 15,17]</b> <b>0,0112</b>
<i>Elektrokardio- gramm QT verlängert</i>	30 (8,9)	NE [NE; NE]	8 (2,3)	NE [NE; NE]	<b>2,87</b> <b>[1,51; 5,44]</b> <b>0,0012</b>
<i>Gewicht erniedrigt</i>	35 (10,4)	NE [NE; NE]	9 (2,6)	NE [NE; NE]	<b>3,13</b> <b>[1,73; 5,67]</b> <b>0,0002</b>
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	31 (9,2)	NE [NE; NE]	7 (2,0)	NE [NE; NE]	<b>3,43</b> <b>[1,81; 6,49]</b> <b>0,0002</b>
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	25 (7,4)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	<b>6,11</b> <b>[2,83; 13,21]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	26 (7,7)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>4,62</b> <b>[2,23; 9,59]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	21 (6,2)	NE [NE; NE]	2 (0,6)	NE [NE; NE]	<b>5,33</b> <b>[2,35; 12,07]</b> <b>&lt;0,0001</b>

Studie  SOC  PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
Datenschnitt: 11.04.2022 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt. c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

Bei Betrachtung der Ereigniszeitanalysen häufiger UE jeglichen Schweregrades (Auftreten bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen) lagen bei folgenden SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vor:

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden unter Osimertinib für 32,3% der Patient:innen und unter Placebo für 23,0% der Patient:innen berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,35 [1,01; 1,79]; p=0,0417). Für die unter die genannte SOC fallenden PT Ermüdung und Schleimhautentzündung zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Nachteil für Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,78 [1,02; 3,13]; p=0,0436 und HR [95%-KI]: 4,97 [1,52; 16,25]; p=0,0079).

Auch Augenerkrankungen traten mit 19,6% häufiger im Osimertinib-Arm auf als im Placebo-Arm mit 12,2%. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,56 [1,07; 2,27]; p=0,0220). Für den untergeordneten PT Sehen verschwommen ergab sich ein signifikanter Nachteil für Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,16 [1,15; 8,72]; p=0,0261).

Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten unter Osimertinib häufiger Ereignisse der PT Epistaxis und Nasenschleimhaut trocken auf. Epistaxis wurde von 6,2% der Patient:innen unter Osimertinib und von 1,5% der Patient:innen unter Placebo berichtet. Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib bestätigte sich in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 3,03 [1,40; 6,57]; p=0,0049). Für den PT Nasenschleimhaut trocken wurde im Placebo-Arm kein Ereignis beobachtet, wohingegen 3,3% der Patient:innen unter Osimertinib ein solches erlitten. Es handelt sich um einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0011).

Das Risiko für Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes war bei Patient:innen unter Osimertinib im Vergleich zu jenen unter Placebo statistisch signifikant höher (HR [95%-KI]: 2,71 [2,21; 3,33];  $p < 0,0001$ ). Bei den zugehörigen PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib für Alopezie (HR [95%-KI]: 2,39 [1,15; 4,95];  $p = 0,0195$ ), Ausschlag (HR [95%-KI]: 2,38 [1,32; 4,27];  $p = 0,0038$ ), Ausschlag papulös (HR [95%-KI]: 3,90 [1,62; 9,40];  $p = 0,0024$ ), Dermatitis akneiform (HR [95%-KI]: 2,45 [1,46; 4,12];  $p = 0,0007$ ), Hautfissuren (HR [95%-KI]: NC [NC; NC];  $p < 0,0001$ ), Nagelerkrankung (HR [95%-KI]: 4,30 [1,96; 9,43];  $p = 0,0003$ ), Onychoklasie (HR [95%-KI]: 4,26 [1,64; 11,03];  $p = 0,0029$ ), Pruritus (HR [95%-KI]: 2,26 [1,53; 3,35];  $p < 0,0001$ ) und trockene Haut (HR [95%-KI]: 3,36 [2,30; 4,91];  $p < 0,0001$ ).

Eine Hämaturie wurde bei weniger Patient:innen unter Osimertinib (1,2%) beobachtet als bei Patient:innen unter Placebo (4,1%). Dieser Unterschied zugunsten von Osimertinib war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,28 [0,11; 0,72];  $p = 0,0077$ ). Im Gegensatz dazu traten Ereignisse des PT Proteinurie unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 2,82 [1,12; 7,12];  $p = 0,0282$ ).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten mit 22,8% der Patient:innen unter Osimertinib deutlich häufiger auf als im Placebo-Arm mit 3,5% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 4,51 [2,98; 6,84];  $p < 0,0001$ ). Dieser Nachteil zeigte sich auch auf Ebene der zugehörigen PT Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie. Das Risiko ein Ereignis dieser PT zu erleiden, war durch Osimertinib statistisch signifikant erhöht (Anämie: HR [95%-KI]: 3,08 [1,58; 5,98];  $p = 0,0009$ ; Leukopenie: HR [95%-KI]: 2,76 [1,28; 5,96];  $p = 0,0099$ ; Neutropenie: HR [95%-KI]: 5,97 [2,58; 13,80];  $p < 0,0001$ ; Thrombozytopenie: RR [95%-KI]: NC [NC; NC];  $p < 0,0001$ ).

Ereignisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden von 72,1% der Patient:innen unter Osimertinib und von 45,8% der Patient:innen unter Placebo berichtet. Dieser Unterschied erwies sich auch in der Ereigniszeitanalyse als ein statistisch signifikanter Nachteil für Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,23 [1,82; 2,72];  $p < 0,0001$ ). Dies ist vor allem auf die PT Abdominalschmerz, aphthöses Ulkus, Diarrhö, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Mundulzeration, und Stomatitis zurückzuführen, die jeweils deutlich häufiger unter Osimertinib als unter Placebo auftraten. Das Risiko ein Ereignis des PT Abdominalschmerz (HR [95%-KI]: 3,22 [1,47; 7,06];  $p = 0,0036$ ), aphthöses Ulkus (HR [95%-KI]: 5,18 [1,74; 15,41];  $p = 0,0031$ ), Diarrhö (HR [95%-KI]: 2,64 [2,04; 3,43];  $p < 0,0001$ ) oder Dyspepsie (HR [95%-KI]: 2,42 [1,003; 5,84];  $p = 0,0492$ ) zu erleiden war unter Osimertinib statistisch signifikant höher als unter Placebo. Für den PT Mundulzeration ergab die Ereigniszeitanalyse ein HR von 3,35 (HR [95%-KI]: 3,35 [1,91; 5,87];  $p < 0,0001$ ), für das PT Stomatitis ein HR von 3,55 (HR [95%-KI]: 3,55 [2,25; 5,60];  $p < 0,0001$ ) und für das PT Mundtrockenheit ein HR von 2,80 (HR [95%-KI]: 2,80 [1,19; 6,60];  $p = 0,0187$ ). Für das PT Zahnschmerzen (HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,89];  $p = 0,0232$ ) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Osimertinib.

Von einem Ereignis des PT Dysgeusie (SOC: Erkrankungen des Nervensystems) waren mehr Patient:innen unter Osimertinib (3,3%) betroffen als unter Placebo (0,3%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 5,49 [1,77; 17,03];  $p=0,0032$ ).

Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden häufiger unter Osimertinib als unter Placebo berichtet (Osimertinib: 67,4%; Placebo: 44,3%). Mit einem HR von 1,88 war das Risiko ein solches Ereignis zu erleiden unter Osimertinib statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,88 [1,53; 2,30];  $p<0,0001$ ). Dieser Unterschied war vor allem auf Ereignisse des PT Paronychie zurückzuführen, die für 27,3% der Patient:innen unter Osimertinib berichtet wurden, aber nur für 1,5% der Patient:innen unter Placebo. Die Ereigniszeitanalyse ergab einen statistisch signifikanten Nachteil für Patient:innen unter Osimertinib (HR [95%-KI]: 6,84 [4,59; 10,19];  $p<0,0001$ ). In dem PT Gastroenteritis traten bei 3,0% der Patient:innen unter Osimertinib und bei 0,6% der Patient:innen unter Placebo Ereignisse auf. Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,24 [1,04; 10,11];  $p=0,0429$ ).

Leber- und Gallenerkrankungen wurden für 2,7% der Patient:innen unter Placebo und für 5,0% der Patient:innen unter Osimertinib berichtet. Dieser Unterschied erwies sich unter Betrachtung der Ereigniszeitanalyse als statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,46 [0,21; 0,99];  $p=0,0465$ ).

Arthralgien traten bei 6,8% der Patient:innen unter Osimertinib und bei 10,8% der Patient:innen unter Placebo auf. Die Ereigniszeitanalyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,52 [0,31; 0,86];  $p=0,0115$ ). Das Risiko für das Auftreten von Muskelspasmen war unter Osimertinib statistisch signifikant höher als unter Placebo (HR [95%-KI]: 3,56 [1,76; 7,22];  $p=0,0004$ ).

UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen traten ebenfalls häufiger unter Osimertinib auf als unter Placebo (Osimertinib: 28,2%; Placebo: 13,1%). Die Ereigniszeitanalyse zeigte mit einem HR von 2,03 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,03 [1,45; 2,82];  $p<0,0001$ ). Dieser Unterschied ist vor allem auf Ereignisse des PT Appetit vermindert zurückzuführen, die bei 14,2% der Patient:innen unter Osimertinib und bei 3,8% der Patient:innen unter Placebo auftraten und statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib ausfiel (HR [95%-KI]: 3,26 [1,97; 5,39];  $p<0,0001$ ).

Auch das Risiko ein Ereignis der SOC Untersuchungen zu erleiden war unter Osimertinib im Vergleich zu Placebo erhöht (HR [95%-KI]: 1,90 [1,47; 2,46];  $p < 0,0001$ ). Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen zeigten sich für die zugehörigen PT Blutharnstoff erhöht (HR [95%-KI]: 4,64 [1,42; 15,17];  $p = 0,0112$ ), Elektrokardiogramm QT verlängert (HR [95%-KI]: 2,87 [1,51; 5,44];  $p = 0,0012$ ), Gewicht erniedrigt (HR [95%-KI]: 3,13 [1,73; 5,67];  $p = 0,0002$ ), Kreatinin im Blut erhöht (HR [95%-KI]: 3,43 [1,81; 6,49];  $p = 0,0002$ ), Leukozytenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 6,11 [2,83; 13,21];  $p < 0,0001$ ), Neutrophilenzahl erniedrigt (HR [95%-KI]: 4,62 [2,23; 9,59];  $p < 0,0001$ ) und Thrombozytenzahl vermindert (HR [95%-KI]: 5,33 [2,35; 12,07];  $p < 0,0001$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle nicht statistisch signifikanten UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.5.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von  $\geq 10$  Patient:innen und  $\geq 1\%$  Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	
<b>ADAURA</b>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,2)	NE [NE; NE]	3 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>4,27</b> <b>[1,91; 9,54]</b> <b>0,0004</b>
Untersuchungen	14 (4,2)	NE [NE; NE]	4 (1,2)	NE [NE; NE]	<b>2,62</b> <b>[1,03; 6,64]</b> <b>0,0424</b>
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt.					
c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR $< 1$ begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Die Ergebnisse für die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% in einem der Studienarme auftraten und zu einem statistisch signifikantem Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-35 dargestellt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen für schwere UE zeigte sich bei den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. Ereignisse dieser SOC mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten bei 6,2% der Patient:innen unter Osimertinib und bei 0,9% der Patient:innen unter Placebo auf. Die Ereigniszeitanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 4,27 [1,91; 9,54];  $p=0,0004$ ). Ereignisse des SOC Untersuchungen zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,62 [1,03; 6,64];  $p=0,0424$ ).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle nicht statistisch signifikanten schweren UE nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

#### **4.3.1.3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm**

In der Gesamtpopulation (SAS) wurde für keines der SUE auf SOC- und PT-Ebene zwischen den Studienarmen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Alle nicht statistisch signifikanten SUE nach SOC und PT sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.5.5 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis	11 (3,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <b>0,0011</b>
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	19 (5,6)	NE [NE; NE]	9 (2,6)	NE [NE; NE]	1,76 [0,83; 3,70] 0,1384
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt.					
c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					



Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	4 (1,2)	NE [NE; NE]	1 (0,3)	NE [NE; NE]	2,98 [0,51; 17,30] 0,2243
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt.					
c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)		Placebo (N <sup>a</sup> =343)		Osimertinib vs. Placebo
	n <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	n (%)	Median in Monaten <sup>c</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>
<b>ADAURA</b>					
Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis	2 (0,6)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1982
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	2 (0,6)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,1807
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in der gleichen Gruppe werden nur einmal in dieser Gruppe gezählt. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Gruppe werden in jeder dieser Gruppen einmal gezählt.					
c: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
d: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-36, Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38 dargestellt.

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigte sich für das UE Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: NC [NC; NC];  $p=0,0011$ ), wohingegen sich das Risiko eines kardialen Effekts (Herzinsuffizienz) unabhängig vom Schweregrad zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschied (HR [95%-KI]: 1,76 [0,83; 3,70];  $p=0,1384$ ) (Tabelle 4-36).

Innerhalb der schweren (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) UE von besonderem Interesse wurden nur kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) beobachtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-37). Es wurde kein schweres Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) des UE interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis dokumentiert (11).

Ebenso zeigten die Ereigniszeitanalysen für SUE von besonderem Interesse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-38).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.5.6 Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)	Placebo (N <sup>a</sup> =343)
	n (%) <sup>b</sup>	n (%) <sup>b</sup>
<b>ADAURA</b>		
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt	43 (12,8)	9 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,6)	0
<i>Endokarditis</i>	1 (0,3)	0
<i>Pneumonie</i>	1 (0,3)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (0,9)	3 (0,9)
<i>Blasenkrebs Stadium 0, mit Karzinoma in situ</i>	1 (0,3)	0
<i>Brustkrebs</i>	0	1 (0,3)
<i>Chronische lymphatische Leukämie</i>	1 (0,3)	0
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>	0	1 (0,3)
<i>Prostatakrebs</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,3)	0
<i>Arzneimittelüberempfindlichkeit</i>	1 (0,3)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (0,9)	0
<i>Appetit vermindert</i>	3 (0,9)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0
<i>Depression</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,6)	0
<i>Dysgeusie</i>	1 (0,3)	0
<i>Periphere Neuropathie</i>	1 (0,3)	0
Augenerkrankungen	1 (0,3)	0
<i>Katarakt</i>	1 (0,3)	0
Herzerkrankungen	5 (1,5)	0
<i>Supraventrikuläre Arrhythmie</i>	1 (0,3)	0
<i>Vorhofflimmern</i>	1 (0,3)	0
<i>Herzinsuffizienz</i>	1 (0,3)	0
<i>Kardiomyopathie</i>	1 (0,3)	0
<i>Myokardinfarkt</i>	1 (0,3)	0

Studie SOC <i>PT</i>	Osimertinib (N <sup>a</sup> =337)	Placebo (N <sup>a</sup> =343)
	n (%) <sup>b</sup>	n (%) <sup>b</sup>
Vaskuläre Erkrankungen	1 (0,3)	0
<i>Tiefe Venenthrombose</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	11 (3,3)	1 (0,3)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	8 (2,4)	0
<i>Pneumonitis</i>	1 (0,3)	0
<i>Lungenembolie</i>	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Atemstillstand</i>	1 (0,3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,2)	0
<i>Abdominalschmerz</i>	1 (0,3)	0
<i>Diarrhö</i>	3 (0,9)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (2,1)	0
<i>Alopezie</i>	1 (0,3)	0
<i>Dermatitis akneiform</i>	2 (0,6)	0
<i>Erythem</i>	2 (0,6)	0
<i>Nagelfurchung</i>	1 (0,3)	0
<i>Pruritus</i>	3 (0,9)	0
<i>Ausschlag makulopapulös</i>	1 (0,3)	0
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	0	1 (0,3)
<i>Arthritis</i>	0	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,6)	0
<i>Akute Nierenschädigung</i>	2 (0,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (0,9)	0
<i>Brustschmerzen</i>	1 (0,3)	0
<i>Ermüdung</i>	2 (0,6)	0
Untersuchungen	5 (1,5)	4 (1,2)
<i>Auswurfraction verkleinert</i>	2 (0,6)	3 (0,9)
<i>Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	4 (1,2)	1 (0,3)
<i>Elektrokardiogramm T-Wellen-Inversion</i>	1 (0,3)	0
Datenschnitt: 11.04.2022 a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11)		

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (Osimertinib: 12,8%; Placebo: 2,6%). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,44 [1,99; 5,93];  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-33).

Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-39.

Auf SOC-Ebene traten unter Osimertinib Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (n=11 (3,3%)) als häufigster Therapieabbruchgrund auf. Die gehäuften Ereignisse in dieser SOC sind vor allem auf den PT Interstitielle Lungenerkrankung zurückzuführen (n=8 (2,4%)). Unter Osimertinib führten außerdem Ereignisse der SOC Herzerkrankungen (n=5 (1,5%)) und Erkrankungen der Haut und des Untergewebes (n=7 (2,1)) zu vermehrten Therapieabbrüchen. Auf der SOC-Ebene führten unter Osimertinib auch Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei vier Patient:innen (n=4 (1,2%)) zu Therapieabbrüchen. Darunter war die PT Diarrhö am häufigsten vertreten (n=3 (0,9%)). Im Placebo-Arm traten auf SOC-Ebene Untersuchungen bei mehreren Patient:innen (n=4 (1,2%)) als Grund auf, die Therapie abzubrechen. Dabei war ein Abbruch bei drei Patient:innen auf den PT Auswurffraktion verkleinert (n=3 (0,9%)) zurückzuführen. Unter Osimertinib brachen fünf Patient:innen (1,5%) die Therapie aufgrund von Ereignissen unter der SOC Untersuchungen ab. Darunter fiel vor allem die PT Elektrokardiogramm QT verlängert (n=4 (1,2%)).

Darüber hinaus führten in den beiden Behandlungsgruppen keine weiteren UE vermehrt zu einem Therapieabbruch.

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.6 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.<sup>16</sup>

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.

---

<sup>16</sup> 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.*

Bei der Bewertung von Subgruppenanalysen sind verschiedene Aspekte zu beachten. Ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Subgruppenanalysen sollten lediglich dann durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeiten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für alle Ereigniszeitanalysen werden die p-Werte des Interaktionsterms mittels eines Likelihood-Quotienten-Tests basierend auf unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modellen ermittelt. Die statistischen Modelle beinhalten Terme für die Behandlung, die Subgruppenvariable sowie für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenvariable als Kovariablen. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.

Die Interaktion des Endpunktes Revizidrate basierend auf dem RR wird mittels Likelihood-Ratio-Test berechnet. Die Berechnung des RR beruht auf einem Log-Binomial-Modell.

In der Studie ADAURA waren Subgruppenanalysen nur für das DFS präspezifiziert (9). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte folgende präspezifizierte Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht. Die Subgruppenanalysen werden gemäß den präspezifizierten Trennpunkten untersucht:

- Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)
- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)
- EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)
- Krankheitsstadium, UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)
- Adjuvante Chemotherapie (Ja vs. Nein)
- Raucherstatus (Ja vs. Nein)

Gemäß den formalen Anforderungen, die sich aus der Verfo des G-BA sowie aus den Erfordernissen zur Wiedereinreichung aus den Tragenden Gründen zum 1. Beschluss ergeben, wurden die Subgruppenmerkmale

- Region (Asien vs. Europa vs. Nord-Amerika vs. Rest der Welt) sowie
- Krankheitsstadium, UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)

post hoc berechnet und in das vorliegende Dossier inkludiert.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Studie ADAURA nicht auf diese Fragestellungen gepowert war und die Aussagekraft der durchgeführten Analysen kritisch zu betrachten ist. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppenkategorien, geringer Stichprobengrößen sowie der hohen Anzahl statistischer Analysen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass für einige Subgruppen eine statistische Signifikanz erreicht wird, obwohl es sich um ein zufälliges Ergebnis ohne klinische Relevanz handelt. Aus diesem Grund wurden für den binären Endpunkt Rezidive lediglich Interaktionstests durchgeführt, wenn mindestens 10 Patient:innen pro Subgruppe vorlagen und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren. Die für den primären Endpunkt der Studie präspezifizierte Subgruppe T790M-Mutationsstatus vor Behandlung (positiv vs. negativ vs. unbekannt) wurde aufgrund der geringen Gruppengröße (Osimertinib: 4 positiv, Placebo: 5 positiv) nicht dargestellt (4, 10). Die präspezifizierte Subgruppe EGFR-Mutationsstatus-Nachweis in aus Plasma stammender ctDNA (Ex19del vs. L858R vs. unbekannt) wurde in der Studie ADAURA nicht erhoben (4, 10).

Für alle anderen Subgruppenanalysen werden nur dann Interaktionstests durchgeführt, wenn die erforderliche Mindestanzahl an Ereignissen in mindestens einer Subgruppe erfüllt ist. Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest mit einem p-Wert  $<0,05$  (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene detailliert dargestellt.

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-40 präsentiert. In Tabelle 4-41 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden für die Endpunkte OS, Rezidive, TFST, SF-36 und UE die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests  $<0,05$ ) gegliedert nach den Subgruppen in den Abschnitten 4.3.1.3.6.1 bis 4.3.1.3.6.9 dargestellt.

In Anhang 4-G des vorliegenden Dokuments sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht für die Bewertung des Zusatznutzens relevant sind, abgelegt.



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

Tabelle 4-40: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>									
ADAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Rezidive<sup>a</sup></b>									
ADAURA	●	●	●	●	●	○	●	●	○
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</b>									
ADAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>SF-36</b>									
ADAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>									
ADAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.                      a: Das Studienprotokoll definiert Subgruppenanalysen für das DFS, nicht jedoch für die Rezidivrate. Diese werden für die Rezidivrate post hoc durchgeführt.                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

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

Stellen Sie anschließend in 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 4-41: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAURA

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<b>Mortalität</b>									
Gesamtüberleben	0,3087	0,4295	0,1213	0,0767	0,4371	0,3692	0,8901	0,8221	0,3976
<b>Morbidität</b>									
DFS	0,9955	0,7529	0,4860	<b>0,0114</b>	0,0549	0,0890	0,3902	0,3002	0,2261
Rezidivrate <sup>a</sup>	0,8079	0,9424	0,2271	0,0758	0,9178	0,9731	0,9926	0,2420	0,1621
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)	0,5651	0,7474	0,2489	<b>0,0063</b>	0,1020	0,1937	0,2871	0,8651	0,3130
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
<b>SF-36</b>									
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (Reduktion um ≥9,423 Punkte)	0,7821	<b>0,0296</b>	0,7315	0,5801	0,7323	0,1840	<b>0,0259</b>	0,4827	0,7629
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der MCS (Reduktion um ≥9,618 Punkte)	0,2156	0,4276	0,1302	0,2429	0,9471	0,8727	0,6898	0,0954	0,4964

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<b>Sicherheit</b>									
<b>Gesamtrate</b>									
UE	0,3858	0,4527	0,9452	0,5429	0,8616	0,8906	0,7796	0,4163	0,3220
Schwere UE (CTC AE ≥3)	0,9572	0,2449	0,9292	0,8314	0,4233	0,3138	0,3086	0,3558	0,9945
SUE	0,5363	0,0799	0,8996	0,5213	0,4303	0,3567	<b>0,0497</b>	0,9730	0,2650
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,9541	0,4839	0,4040	<b>0,0203</b>	0,4262	0,3920	0,5482	0,3469	0,5716
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>									
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	0,6615	0,1930	0,9147	0,4525	0,6329	0,5704	0,4129	0,5560	0,3883
<i>PT: Ermüdung</i>	0,9746	0,9064	0,1287	0,1122	0,6196	0,6080	0,1063	0,9998	0,4007
<i>PT: Schleimhautentzündung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Augenerkrankungen</i>	0,2324	0,6787	0,2973	0,1363	0,8510	0,8285	0,9309	0,4129	0,3623
<i>PT: Sehen verschwommen</i>	0,1303	NC	NC	NC	NC	NC	0,9661	0,6074	NC
<i>PT: Epistaxis</i>	0,3573	0,1328	0,4133	0,1768	0,8008	0,8601	0,9358	0,0401	0,5803
<i>PT: Nasenschleimhaut trocken</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	0,8160	0,6138	0,8546	0,3379	0,7494	0,5051	0,9161	0,2194	0,4371
<i>PT: Alopezie</i>	NC	0,3857	0,1578	0,2775	0,8894	0,8302	0,7808	0,7654	0,1787

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<i>PT: Ausschlag</i>	0,4035	<b>0,0072</b>	0,5697	0,3359	0,3029	0,2431	0,7539	0,7850	0,9958
<i>PT: Ausschlag papulös</i>	NC	0,5307	NC	0,4557	0,5157	NC	0,3315	NC	NC
<i>PT: Dermatitis akneiform</i>	0,6744	0,4382	0,3988	0,6874	0,7701	0,8452	0,3286	0,4907	0,7884
<i>PT: Hautfissuren</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Nagelerkrankung</i>	NC	0,5650	0,9671	NC	0,9188	0,9234	0,8840	NC	0,7627
<i>PT: Onychoklasie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Pruritus</i>	0,9446	0,4534	0,9098	0,4380	1,0000	0,6428	0,4515	0,3027	0,4957
<i>PT: Trockene Haut</i>	0,4380	0,9954	0,1021	0,5534	0,2742	0,2247	0,6668	0,6880	0,4461
<i>PT: Hämaturie</i>	NC	0,0906	NC	0,0601	NC	NC	0,4641	<b>0,0420</b>	NC
<i>PT: Proteinurie</i>	0,3973	0,5022	NC	NC	NC	NC	0,3214	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	0,1789	0,0907	0,2981	0,6966	0,1337	0,2393	0,4776	0,2575	0,5080
<i>PT: Anämie</i>	0,8189	<b>0,0106</b>	0,4508	0,8420	0,2998	0,5952	0,3050	0,9430	0,7066
<i>PT: Leukopenie</i>	NC	0,5031	0,3562	0,3047	0,6224	0,2491	0,6852	NC	0,9621
<i>PT: Neutropenie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Thrombozytopenie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0,5060	0,8237	0,8103	0,7625	0,8848	0,7425	0,3922	0,8413	0,9832
<i>PT: Abdominalschmerz</i>	0,8605	0,2935	0,1405	<b>0,0284</b>	0,7552	NC	0,7786	0,9669	0,1391

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<i>PT: Aphthöses Ulkus</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Diarrhöe</i>	0,7209	0,4803	0,3913	0,5103	0,5048	0,7345	0,2796	0,8258	0,2450
<i>PT: Dyspepsie</i>	<b>0,0267</b>	0,9624	0,6032	0,2365	NC	NC	0,3543	0,7799	0,6719
<i>PT: Mundtrockenheit</i>	0,2485	0,8846	0,6664	0,7633	NC	NC	0,7959	0,8295	NC
<i>PT: Mundulzeration</i>	0,4838	0,4703	0,3188	0,8809	0,4744	0,5385	0,0969	0,8418	NC
<i>PT: Stomatitis</i>	0,2072	0,9653	0,4057	0,2925	0,5866	0,3301	0,7466	0,8914	0,8785
<i>PT: Zahnschmerzen</i>	0,7814	0,6921	0,8900	0,2806	0,6166	0,9383	0,8214	0,4654	0,8372
<i>PT: Dysgeusie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	0,3876	0,5856	0,2285	0,4094	0,9756	0,5460	0,8169	0,4206	0,2156
<i>PT: Gastroenteritis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Paronychie</i>	0,4700	0,3223	NC	0,4528	0,9904	0,9998	0,6153	0,6226	NC
<i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i>	0,4003	0,2840	0,7165	0,8399	0,8604	0,6179	0,3828	0,4315	0,9675
<i>PT: Arthralgie</i>	0,8637	0,2300	0,9078	0,9564	0,1433	0,2806	0,6541	0,6821	0,5407
<i>PT: Muskelspasmen</i>	NC	0,7155	0,8855	0,9306	0,7349	0,5150	0,7744	<b>0,0328</b>	0,7821
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	0,3908	<b>0,0366</b>	0,3715	0,2749	0,9888	0,8003	0,6698	0,8965	0,3142
<i>PT: Appetit vermindert</i>	0,1992	0,2117	0,5666	0,5582	0,4604	0,1383	0,7517	0,2770	0,9504

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

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<i>SOC: Untersuchungen</i>	<b>0,0212</b>	0,1167	0,1903	0,2999	0,9250	0,9760	0,3050	0,4288	<b>0,0356</b>
<i>PT: Blutharnstoff erhöht</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	NC	0,7643	0,1052	0,9615	0,0776	<b>0,0371</b>	0,0569	NC	0,0755
<i>PT: Gewicht erniedrigt</i>	0,2603	0,1243	0,6708	0,1710	0,5437	0,4232	0,8042	0,7643	0,6990
<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	0,2737	0,5636	0,2844	0,1099	0,8445	0,3899	0,9462	NC	0,2152
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0,6770	0,8443	NC	0,6655	0,9245	0,9195	0,7921	0,5178	NC
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	0,6394	0,8059	NC	NC	0,7339	0,5299	NC	NC	NC
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>									
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	0,6086	0,7535	0,8728	0,3844	0,7530	0,8478	0,7054	NC	0,7022
<i>SOC: Untersuchungen</i>	0,6517	0,3822	0,6649	NC	NC	NC	0,1988	0,9790	0,7408

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter bei Screening (<65 vs. ≥65 Jahre)	Abstammung (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch)	EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)	Krankheitsstadium UICC Edition 7 (IB vs. II vs. IIIA)	Krankheitsstadium UICC Edition 8 (IB vs. II vs. IIIA)	Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	Raucherstatus (ja vs. nein)	Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppenebene)</b>									
<b>Gesamtrate</b>									
<i>SOC: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	0,2066	0,3098	0,9908	0,8649	0,5805	0,6777	0,8094	0,0944	0,9445
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwer (CTCAE-Grad ≥3)</b>									
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwerwiegend</b>									
<i>SOC: Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
a: Für diesen Endpunkt wurden die Interaktions-p-Werte der einzelnen Subgruppen über das RR ermittelt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)									

*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.*



#### 4.3.1.3.6.1 Geschlecht

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>UE nach PT: Dyspepsie</b>					Interaktionstest: p=0,0267
<b>Männlich</b>	2/109 (1,8)	NE [NE; NE]	3/95 (3,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,06; 2,99] 0,4344
<b>Weiblich</b>	13/228 (5,7)	NE [NE; NE]	2/248 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>6,19</b> <b>[1,71; 39,67]</b> <b>0,0036</b>
<b>UE nach SOC: Untersuchungen</b>					Interaktionstest: p=0,0212
<b>Männlich</b>	48/109 (44,0)	NE [NE; NE]	35/95 (36,8)	NE [NE; NE]	1,25 [0,81; 1,94] 0,3219
<b>Weiblich</b>	100/228 (43,9)	NE [NE; NE]	50/248 (20,2)	NE [NE; NE]	<b>2,39</b> <b>[1,71; 3,38]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 11.04.2022 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ein gleichgerichteter und ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

**4.3.1.3.6.2 Alter bei Screening**

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=339)		Placebo (N=339)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (Reduktion um <math>\geq 9,423</math> Punkte)</b>					Interaktionstest: p=0,0296
<b>&lt;65 Jahre</b>	22/185 (11,9)	NE [NE; NE]	31/195 (15,9)	NE [NE; NE]	0,64 [0,37; 1,10] 0,1089
<b><math>\geq 65</math> Jahre</b>	35/154 (22,7)	NE [NE; NE]	22/148 (14,9)	NE [NE; NE]	1,48 [0,88; 2,57] 0,1422
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=339)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>UE nach PT: Ausschlag</b>				Interaktionstest: p=0,0072	
<65 Jahre	25/184 (13,6)	NE [NE; NE]	4/195 (2,1)	NE [NE; NE]	<b>6,00</b> [2,33; 20,41] <0,0001
≥65 Jahre	8/153 (5,2)	NE [NE; NE]	8/148 (5,4)	NE [NE; NE]	0,90 [0,33; 2,45] 0,8343
<b>UE nach PT: Anämie</b>				Interaktionstest: p=0,0106	
<65 Jahre	10/184 (5,4)	NE [NE; NE]	6/195 (3,1)	NE [NE; NE]	1,48 [0,55; 4,37] 0,4396
≥65 Jahre	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	1/148 (0,7)	NE [NE; NE]	<b>17,49</b> [3,61; 314,67] <0,0001
<b>UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				Interaktionstest: p=0,0366	
<65 Jahre	42/184 (22,8)	NE [NE; NE]	27/195 (13,8)	NE [NE; NE]	1,46 [0,91; 2,40] 0,1198
≥65 Jahre	53/153 (34,6)	NE [NE; NE]	18/148 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>3,13</b> [1,87; 5,50] <0,0001
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter“ gleichgerichtete Effekte und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Alter“ ausgegangen.

**4.3.1.3.6.3 Abstammung**

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ ergaben sich keine Effektmodifikationen

**4.3.1.3.6.4 EGFR-Mutationstyp**

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=339)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ADAURA</b>					
<b>DFS</b>					Interaktionstest: p=0,0114
Ex19del	48/187 (25,7)	65,8 [61,7; NE]	127/191 (66,5)	22,6 [17,5; 0,33]	<b>0,24</b> <b>[0,17; 0,33]</b> <b>&lt;0,0001</b>
L858R	46/152 (30,3)	NE [NE; NE]	84/152 (55,3)	38,9 [27,4; 50,2]	<b>0,45</b> <b>[0,31; 0,64]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)</b>					Interaktionstest: p=0,0063
Ex19del	44/187 (23,5)	NE [NE; NE]	121/191 (63,4)	28,7 [22,1; 39,0]	<b>0,23</b> <b>[0,16; 0,32]</b> <b>&lt;0,0001</b>
L858R	45/152 (29,6)	NE [NE; NE]	80/152 (52,6)	48,4 [31,1; NE]	<b>0,46</b> <b>[0,32; 0,66]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt (DFS): 11.04.2022 Datenschnitt (TFST): 27.01.2023 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>					Interaktionstest: p=0,0203
Ex19del	17/187 (9,1)	NE [NE; NE]	7/191 (3,7)	NE [NE; NE]	2,11 [0,91; 5,47] 0,0837
L858R	26/150 (17,3)	NE [NE; NE]	2/152 (1,3)	NE [NE; NE]	<b>13,04</b> <b>[3,90; 80,94]</b> <b>&lt;0,0001</b>
<b>UE nach PT: Abdominalschmerz</b>					Interaktionstest: p=0,0284
Ex19del	15/187 (8,0)	NE [NE; NE]	1/191 (0,5)	NE [NE; NE]	<b>13,99</b> <b>[2,83; 253,12]</b> <b>0,0002</b>
L858R	5/150 (3,3)	NE [NE; NE]	4/152 (2,6)	NE [NE; NE]	1,27 [0,34; 5,13] 0,7204
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „EGFR-Mutationstyp“ nur wenige und nur gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „EGFR-Mutationstyp“ ausgegangen.

#### 4.3.1.3.6.5 Krankheitsstadium, UICC Edition 7

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen durch das Subgruppenmerkmal „Krankheitsstadium, UICC Edition 7“ ergaben sich keine Effektmodifikationen.

**4.3.1.3.6.6 Krankheitsstadium, UICC Edition 8**

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Krankheitsstadium, UICC Edition 8“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ADAURA</b>					
<b>UE nach PT: Elektrokardiogramm QT verlängert</b>					Interaktionstest: p=0,0371
IB	9/100 (9,0)	NE [NE; NE]	1/98 (1,0)	NE [NE; NE]	<b>9,90</b> <b>[1,86; 182,52]</b> <b>0,0043</b>
II	6/113 (5,3)	NE [NE; NE]	6/119 (5,0)	NE [NE; NE]	0,92 [0,29; 2,94] 0,8832
IIIA	10/109 (9,2)	NE [NE; NE]	1/115 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>7,20</b> <b>[1,37; 132,28]</b> <b>0,0158</b>
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Krankheitsstadium, UICC Edition 8“ lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Krankheitsstadium, UICC8“ ausgegangen.

**4.3.1.3.6.7 Adjuvante Chemotherapie**

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „adjuvante Chemotherapie“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=339)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (Reduktion um <math>\geq 9,423</math> Punkte)</b>					Interaktionstest: p=0,0259
ja	30/203 (14,8)	NE [NE; NE]	37/207 (17,9)	NE [NE; NE]	0,70 [0,43; 1,13] 0,1459
nein	27/136 (19,9)	NE [NE; NE]	16/136 (11,8)	NE [NE; NE]	1,69 [0,92; 3,20] 0,0914
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. NE (nicht schätzbar) ist definiert als Median oder 95%-KI, das nicht erreicht ist.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95% KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „adjuvante Chemotherapie“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>SUE</b> <span style="float: right;">Interaktionstest: p=0,0497</span>					
ja	38/203 (18,7)	NE [NE; NE]	33/207 (15,9)	NE [NE; NE]	0,95 [0,60; 1,53] 0,8467
nein	30/134 (22,4)	NE [NE; NE]	14/136 (10,3)	NE [NE; NE]	<b>2,08</b> <b>[1,12; 4,04]</b> <b>0,0194</b>
Datenschnitt: 11.04.2022 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. NE (nicht schätzbar) ist definiert als Median oder 95%-KI, das nicht erreicht ist. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95% KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „adjuvante Chemotherapie“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „adjuvante Chemotherapie“ ausgegangen.



**4.3.1.3.6.8 Raucherstatus**

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	
<b>ADAURA</b>					
<b>UE nach PT: Hämaturie</b>					Interaktionstest: p=0,0420
ja	3/108 (2,8)	NE [NE; NE]	2/86 (2,3)	NE [NE; NE]	1,03 [0,17; 7,80] 0,9772
nein	1/229 (0,4)	NE [NE; NE]	12/257 (4,7)	NE [NE; NE]	<b>0,08</b> <b>[0,00; 0,40]</b> <b>0,0007</b>
<b>UE nach PT: Muskelspasmen</b>					Interaktionstest: p=0,0328
ja	5/108 (4,6)	NE [NE; NE]	3/86 (3,5)	NE [NE; NE]	1,17 [0,29; 5,73] 0,8250
nein	21/229 (9,2)	NE [NE; NE]	2/257 (0,8)	NE [NE; NE]	<b>10,63</b> <b>[3,12; 66,48]</b> <b>&lt;0,0001</b>
Datenschnitt: 11.04.2022 a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung. NE (nicht schätzbar) ist definiert als Median oder 95%-KI, das nicht erreicht ist. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95% KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76)					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Raucherstatus“ ein gleichgerichteter und ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte hinweg konnte jedoch nicht festgestellt werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Raucherstatus“ ausgegangen.

**4.3.1.3.6.9 Region**

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib (N=337)		Placebo (N=343)		Osimertinib vs. Placebo
	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	n/N <sup>a</sup> (%)	Median in Monaten <sup>b</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>
<b>ADAURA</b>					
<b>UE nach SOC: Untersuchungen</b>					Interaktionstest: p=0,0356
Asien	106/204 (52,0)	16,6 [13,0; NE]	66/209 (31,6)	NE [NE; NE]	<b>1,83</b> [1,35; 2,50] <b>&lt;0,0001</b>
Europa	19/61 (31,1)	NE [NE; NE]	9/69 (13,0)	NE [NE; NE]	<b>2,61</b> [1,21; 6,06] <b>0,0136</b>
Nordamerika	5/14 (35,7)	NE [NE; NE]	6/11 (54,5)	13,8 [2,8; NE]	0,48 [0,14; 1,61] 0,2310
Rest der Welt	18/58 (31,0)	NE [NE; NE]	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	<b>4,55</b> [1,70; 15,75] <b>0,0018</b>
Datenschnitt: 11.04.2022					
a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Mediane Zeit bis zum Ereignis basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.					
c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Bindungen wurden mit der Efron-Methode korrigiert und 95%-KI aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (76)					

Für das Subgruppenmerkmal „Region“ konnte lediglich ein nicht gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Region“ ausgegangen.

**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).*

<b>ADAURA (NCT02511106)</b>
<b>Studiendokumente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSP (4); CSP Addendum 1 (5); CSP Addendum 2 (6)</li> <li>• SAP (7); SAP Addendum 1 (8); SAP Addendum 2 (9)</li> <li>• CSR (10); CSR Addendum 1 (11); CSR Addendum 2 (12)</li> <li>• Zusatzanalysen (76)</li> </ul>
<b>Publikationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wu et al. 2018 (75)</li> <li>• Wu et al. 2020 (68)</li> <li>• Wu et al. 2022 (69)</li> <li>• John et al. 2023 (70)</li> <li>• Majem et al. 2023 (71)</li> <li>• Herbst et al. 2023 (72)</li> <li>• Tsuboi et al. 2023 (73)</li> <li>• Wang et al. 2024 (74)</li> </ul>
<b>Registereinträge</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ClinicalTrials.gov (61)</li> <li>• EU-CTR (62)</li> <li>• WHO ICTRP (63-65)</li> <li>• AMICE (66)</li> <li>• G-BA (67)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nicht zutreffend.				

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

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4.3.1.3.6.*

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 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

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

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 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 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.*

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 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

*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 4.3.1.3.6.***

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.*

#### **Studienqualität**

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie ADAURA wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion mit ggf. sich anschließender adjuvanter Chemotherapie bei erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit aktivierenden Mutationen des EGFR in Exon 19 oder Exon 21 (L858R) gegenüber Placebo untersucht. Dies entspricht der *zVT beobachtendes Abwarten*. Eingeschlossen wurden Patient:innen der Stadien IB bis IIIa. Die Studienpopulation setzte sich je nach Indikation und Eignung aus Patient:innen mit postoperativer adjuvanter Chemotherapie und Patient:innen ohne postoperative adjuvante Chemotherapie zusammen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie gemäß ICH- und GCP-Vorgaben durchgeführt. Die hohe Datenqualität und -validität wurde durch eine kontinuierliche Datenüberwachung, Audits und ein externes IDMC gewährleistet.

Die Patient:innen und behandelnden Personen waren gegenüber der Studienintervention verblindet. Eine randomisierte Zuordnung zu den Studienarmen erfolgte mittels IVRS/IWRS.

#### **Validität der Endpunkte**

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie ADAURA sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte werden jeweils die aktuellsten Datenschnitte präsentiert, um die größtmögliche und aktuellste Datenlage bei der Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Osimertinib in der vorliegenden Indikation bewerten zu können.

Im vorliegenden Dossier werden die finalen Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben präsentiert (Datenschnitt vom 27.01.2023). Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Der Endpunkt Rezidive wurde mithilfe bildgebender sowie zytologischer/histologischer Verfahren anhand vordefinierter Kriterien erhoben. Die Daten werden, wie im CSP angegeben und in Übereinstimmung mit den gegebenen Anweisungen, doppelt verblindet erhoben, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Zentren gewährleistet ist. Auf diese Weise ist das Auftreten eines Rezidivs objektiv bewertbar und als valider Endpunkt einzustufen. Trotz der aus ethischen Gründen vorzeitig erfolgten Entblindung der Ergebnisse für den Interimsdatenschnitt zum DFS vom 17.01.2020 wird aufgrund des deutlichen und früh einsetzenden Wirksamkeitsunterschieds nicht von einer nennenswerten Verzerrung des Endpunkts Rezidive ausgegangen. Teilnehmende Prüfärzt:innen sowie Patient:innen sind nicht entblindet worden, die Erhebung dieses und aller weiteren Endpunkte wurde wie geplant fortgesetzt. Das Vorgehen wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt und transparent dokumentiert, und sämtliche Anpassungen zu erfolgten Auswertungen zu diesem Datenschnitt wurden anschließend nachvollziehbar in SAP und CSP festgehalten. Der dem Dossier zugrundeliegende finale Datenschnitt des DFS (11.04.2022) war präspezifiziert. Da alle Patient:innen bis zum 11.04.2019 randomisiert worden waren, liegt mit einer für alle Patient:innen möglichen Beobachtungsdauer von mindestens 3 Jahren zudem ein ausreichend langer Zeitraum zur Bewertung von Rezidiven während des Hochrisikozeitraumes von 3 Jahren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial weiterhin als niedrig eingestuft.

Folgetherapien wurden darüber hinaus bis zum finalen OS-Datenschnitt vom 27.01.2023 erhoben und als Zeit bis zur ersten Folgetherapie ausgewertet. Die Entscheidung für den Beginn einer Folgetherapie hängt hauptsächlich von dem Zeitpunkt des Rezidivs bzw. der Progression ab. Die Folgetherapie richtet sich nach der patientenspezifischen Situation und wird von Ärzt:in und Patient:in gemeinsam festgelegt. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft wird.

Die patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ADAURA mithilfe des generischen, indikationsübergreifenden und validierten Messinstruments SF-36 erhoben. Per Studienprotokoll wurden diese Daten bis zum finalen DFS-Datenschnitt (11.04.2022) erhoben und somit für das vorliegende Dossier ausgewertet. Für die Fragebögen lagen hohe Rücklaufquoten vor, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft wird.

In der Studie ADAURA wurden UE nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 24.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 4.03) herangezogen. In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden. Zum Datenschnitt vom 11.04.2022 hatten alle Patient:innen die Behandlung abgebrochen oder protokollkonform nach drei Jahren beendet, weshalb dieser Datenschnitt für die Darstellung der UE verwendet wird.

Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes UE sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft wird.

Die Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (13, 14). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multi-zentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie ADAURA sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib für die Teilpopulation 1 zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis** auf einen Zusatznutzen 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.*

Im Folgenden wird Teilpopulation 1, d.h. erwachsene Patient:innen mit NSCLC im Stadium IB-IIIa mit aktivierenden Mutationen des EGFR nach vollständiger Tumoresektion, deren Tumoren Mutationen des EGFR als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind, betrachtet. Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zVT *Beobachtendes Abwarten* für die Teilpopulation 1 wurden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studie ADAURA herangezogen. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Die Studie ADAURA weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.



Die im Dossier dargestellte Teilpopulation 1 kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

In Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse der Studie ADAURA, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurde, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie ADAURA

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>ADAURA</b>						
<b>Mortalität<sup>e</sup></b>						
Gesamtüberleben (OS) <sup>e</sup>	42/339 (12,4)	NE [NE; NE]	82/343 (23,9)	NE [NE; NE]	<b>HR: 0,4912</b> <b>[0,3440; 0,7014]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>						
Rezidive						
Krankheitsfreies Überleben (DFS) <sup>e</sup>	94/339 (27,7)	65,8 [61,7; NE]	211/343 (61,5)	28,1 [22,1; 35,0]	<b>HR: 0,27</b> <b>[0,21; 0,34]</b> <b>&lt;0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rezidivrate <sup>f</sup>	94/339 (27,7)	-	211/343 (61,5)	-	<b>RR: 0,45</b> <b>[0,37; 0,54]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) <sup>e</sup>	89/339 (26,3)	NE [NE; NE]	201/343 (58,6)	34,7 [28,8; 44,6]	<b>HR: 0,28</b> <b>[0,22; 0,35]</b> <b>&lt;0,0001</b>	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>SF-36</b> Körperliche Gesundheit (PCS)  Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,423 Punkte)	57/339 (16,8)	NE [NE; NE]	53/343 (15,5)	NE [NE; NE]	HR: 0,99 [0,68; 1,44] 0,9444	Zusatznutzen nicht belegt
<b>SF-36</b> Psychische Gesundheit (MCS)  Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlech- terung (Reduktion um ≥9,618 Punkte)	98/339 (28,9)	NE [NE; NE]	89/343 (25,9)	NE [NE; NE]	HR: 1,01 [0,76; 1,35] 0,9276	
<b>Sicherheit<sup>g</sup></b>						
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	79/337 (23,4)	NE [NE; NE]	48/343 (14,0)	NE [NE; NE]	<b>HR: 1,55</b> <b>[1,09; 2,19]</b> <b>0,0142</b>	Nachteil gegenüber <i>beobachten- dem Abwarten</i>
Schwerwiegende UE (SUE)	68/337 (20,2)	NE [NE; NE]	47/343 (13,7)	NE [NE; NE]	HR: 1,28 [0,88; 1,84] 0,1932	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	43/337 (12,8)	NE [NE; NE]	9/343 (2,6)	NE [NE; NE]	<b>HR: 3,44</b> <b>[1,99; 5,93]</b> <b>&lt;0,0001</b>	
UE von besonderem klinischen Interesse <sup>h</sup> Interstitielle Lungen- erkrankung und Pneumonitis	11/337 (3,3)	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	<b>HR:</b> <b>NC</b> <b>[NC; NC]</b> <b>0,0011</b>	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatz- nutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95%-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer <sup>d</sup> [95%-KI] p-Wert	
Datenschnitt: 11.04.2022 (Rezidive, SF-36 und Sicherheit) Datenschnitt: 27.01.2023 (OS und TFST) a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Ein HR <1 bzw. RR begünstigt Osimertinib. e: Analyse mittels stratifiziertem Log-Rank-Test nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Die Stratifikationsfaktoren entsprechen den Angaben im IVRS. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. f: Analyse des RR basiert auf Log-Binomial-Modell. g: Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Bindungskorrekturen wurden mithilfe der Breslow-Methode vorgenommen. h: Es werden nur statistisch signifikante UE von besonderem Interesse dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

### ***Mortalität***

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum Datenschnitt vom 27.01.2023 nach einer medianen Beobachtungszeit von ca. 5 Jahren ein schon früh einsetzender, deutlicher klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil für Osimertinib im Vergleich zu Placebo (HR [95%-KI]: 0,4912 [0,3440; 0,7014]; p<0,0001). Das Risiko zu versterben, wurde durch den Einsatz von Osimertinib mehr als halbiert. Bis zum Datenschnitt waren im Osimertinib-Arm 12,4% und im Placebo-Arm 23,9% der Patient:innen verstorben. Nach 5 Jahren waren im Osimertinib-Arm noch 87,6% der Patient:innen am Leben, im Placebo-Arm hingegen nur 77,7% der Patient:innen. Somit zeigt sich, dass durch frühzeitigen Einsatz von Osimertinib als adjuvante Behandlung nicht nur unmittelbar ein Rezidiv der Erkrankung verhindert werden kann, sondern den Patient:innen zusätzlich langfristig ein erheblicher Überlebenszugewinn ermöglicht wird. Dies ist in der vorliegenden Indikation vor dem Hintergrund der kurativ intendierten Behandlung einzigartig und bestätigt den therapeutischen Mehrwert von Osimertinib im Hinblick auf eine Verbesserung der Chance auf Heilung in der vorliegenden Indikation.

Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich aufgrund des deutlichen klinisch relevanten und bisher nicht erreichten Effektes ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

## **Morbidität**

### *Rezidive*

Bei Patient:innen in den NSCLC-Stadien IB-III A erfolgt die Behandlung mit einer kurativen Intention. Dazu erfolgt eine Kompletresektion, je nach Stadium und Behandlungssituation gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie. Das Auftreten von Rezidiven spiegelt in der adjuvanten Therapiesituation das Scheitern des Heilungsversuchs wider. Die Überlebensprognose verschlechtert sich nach Auftreten eines Rezidivs deutlich und bedeutet zumeist den Übergang von einer kurativen in eine palliative Behandlungssituation. Diese Folgen wie auch die erneute Notwendigkeit von Untersuchungen und ggf. weiteren Eingriffen stellen für die Patient:innen eine große physische und psychische Belastung dar. Die Vermeidung von Rezidiven ist daher unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie ADAURA traten bis zum Datenschnitt vom 11.04.2022 bei deutlich weniger Patient:innen im Osimertinib-Arm (27,7%) Rezidive oder Todesfälle auf als im Kontrollarm, in dem bereits mehr als die Hälfte ein Rezidiv entwickelt hatte oder verstorben war (61,5%). Dieser Unterschied in Form einer Halbierung des Rezidivrisikos war statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,45 [0,37; 0,54]; <0,0001).

In der Literatur sowie in onkologischen Fachkreisen wird der Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs mit etwa 3 Jahren angegeben, danach treten Rezidive nur noch vereinzelt auf. Entsprechend wird in den offiziellen Leitlinien in den ersten 2 Jahren nach Resektion eine engmaschige Nachsorge empfohlen, die nach diesem Zeitraum von 2 Jahren in einer abnehmenden Frequenz erfolgen soll. Da alle Patient:innen mindestens 3 Jahre und 75% mindestens 4 Jahre vor diesem Datenschnitt randomisiert wurden und demzufolge ausreichend lange für ein Rezidiv nachbeobachtet werden konnten, deckt dies den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs ab und ermöglicht eine fundierte Bewertung der Wirksamkeit von Osimertinib in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Heilungschance in der adjuvanten Therapiesituation des EGFRm NSCLC. Diese bisher nicht erreichte erhebliche Reduktion von Rezidiven ist für die Patient:innen durch die deutlich verbesserte Überlebensprognose von höchster Relevanz und zeigt den stark ausgeprägten und früh einsetzenden Vorteil von Osimertinib als adjuvante Therapie gegenüber *beobachtendem Abwarten*.

Im Rahmen der Studie ADAURA wurde auch die Zeit bis zum Rezidivereignis oder Tod ausgewertet. Durch die Abwesenheit einer potenziell nicht mehr heilbaren Erkrankung erhalten die Patient:innen einen Zugewinn an Lebenszeit, in der sie sich deutlich weniger mit der Erkrankung und ihrer Behandlung beschäftigen müssen. Diesen krankheitsfreien Zustand möglichst lange aufrechtzuerhalten ist neben der absoluten Aussage, ob eine Heilung tatsächlich erfolgt ist, ebenso wichtig für die einzelnen Patient:innen. Die Ereigniszeitanalyse bestätigt den Vorteil von Osimertinib, da hier das Risiko für das Auftreten von Rezidiven oder Tod unter Osimertinib im Vergleich zu Placebo im Beobachtungszeitraum um 73% gesenkt werden konnte (HR [95%-KI]: 0,27 [0,21; 0,34];  $p < 0,0001$ ). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug analog dazu unter Osimertinib 65,8 Monate, unter Placebo jedoch nur 28,1 Monate.

### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)*

Das Einleiten der ersten Folgetherapie ist die Konsequenz des gescheiterten Heilungsversuchs und die klinische Bestätigung des Rezidivs der Erkrankung. Ärzt:innen sowie Patient:innen treffen gemeinsam die Entscheidung über die Aufnahme einer weiteren Behandlung der nun zumeist schwerwiegenderen Erkrankungssituation. Je nach Biomarkerstatus, Art und Lokalisation der Metastasierung sowie Ausbreitung des Tumors können die dann entsprechend eingesetzten Folgetherapien nach einem Rezidiv mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Das Wissen um die nun schlechtere Überlebensprognose stellt zudem eine psychische Belastung für die Patient:innen dar.

Im Osimertinib-Arm erhielten im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant weniger Patient:innen eine erste Folgetherapie oder verstarben (26,3% vs. 58,6%). Dabei war das Risiko im Osimertinib-Arm für den Erhalt einer ersten Folgetherapie oder Tod um 72% reduziert (HR [95%-KI]: 0,28 [0,22; 0,35];  $p < 0,0001$ ).

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung in den Endpunkten Rezidive und Folgetherapien nach Rezidiv ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die Ergebnisse zum Fragebogen SF-36 vom Datenschnitt 11.04.2022 mit den Auswertungen zu den aggregierten Summenscores körperliche Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) lassen Rückschlüsse auf die Veränderung des körperlichen und psychischen Gesundheitszustands der Patient:innen unter der Behandlung mit Osimertinib und Placebo zu. Da Patient:innen nach adjuvanter Therapie tumorfrei und weitestgehend asymptomatisch sind, wurde mit dem SF-36 ein generischer Fragebogen anstelle eines lungenkrebspezifischen Fragebogens gewählt.

Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg bis Woche 156 auf einem hohen Niveau ( $\geq 80\%$ ) und erlauben somit belastbare Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Studie ADAURA waren die Ausgangswerte (Baseline) der körperlichen (PCS) und psychischen (MCS) Gesundheit zu Studienbeginn für beide Behandlungsarme vergleichbar und zeigen, dass die Studienteilnehmer:innen eine insgesamt gute Lebensqualität hatten.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der PCS (HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,44];  $p = 0,9444$ ) und der MCS (HR [95%-KI]: 1,01 [0,76; 1,35];  $p = 0,9276$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Zeitverlauf blieben die Mittelwerte für beide Funktionsskalen bis zur Woche 156 nahezu stabil.

Insgesamt konnte die gute Lebensqualität im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten werden. Für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen, aber auch ein etwaiger Nachteil, gegenüber *beobachtendem Abwarten* somit **nicht belegt**.

### **Sicherheit**

In der Studie ADAURA wurde das Sicherheitsprofil von Osimertinib mit einer Placebo-Kontrolle verglichen. Hinsichtlich der UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$  liegt für Osimertinib im Vergleich zu Placebo ein Nachteil vor, dessen Ausmaß jedoch gering ist (HR [95%-KI]: 1,55 [1,09; 2,19];  $p=0,0142$ ). Die Risiken, ein SUE zu erleiden, unterschieden sich hingegen nicht statistisch signifikant voneinander (Osimertinib: 20,2%; Placebo: 13,7%; HR [95%-KI]: 1,28 [0,88; 1,84];  $p=0,1932$ ). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zwar häufiger auf (Osimertinib: 12,8%; Placebo: 2,6%), ist jedoch für onkologische Therapien insgesamt als vergleichsweise niedrig einzustufen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,44 [1,99; 5,93];  $p<0,0001$ ).

Die Sicherheitsdaten der Studie ADAURA stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Insgesamt wurde Osimertinib von dem größten Teil der Studienteilnehmer:innen gut toleriert. Im Regelfall können UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, gut behandelt werden. Dies wird unterstützt von den Studienergebnissen des Fragebogens SF-36, die zeigen, dass Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Für die Nutzendimension Sicherheit ergibt sich ein **Nachteil gegenüber *beobachtendem Abwarten***, der jedoch die erheblichen Vorteile bei der Mortalität und der Morbidität nicht in Frage stellt.

### Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit den vorliegenden Ergebnissen kann durch die deutlich verlängerten Beobachtungszeiträume aller patientenrelevanten Endpunkte der Zusatznutzen von Osimertinib im AWG abschließend bewertet werden. Insbesondere wird nun der Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven vollständig abgedeckt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib, der für die Patient:innen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung in Form einer Halbierung des Sterberisikos darstellt. Auch hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens bzw. der Rezidivrate wird durch die Gabe von Osimertinib ein erheblicher Behandlungsvorteil erzielt. Die vom G-BA in den tragenden Gründen zum letzten Beschluss benannten Nachteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (basierend auf den Ergebnissen zur körperlichen Gesundheit des SF-36) zeigen sich aufgrund höherer Datenreife zum aktuellen Datenschnitt nicht mehr. Die aktualisierten Daten zur Sicherheit bestätigen weiterhin die für eine onkologische Therapie gute Verträglichkeit von Osimertinib.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind im adjuvanten NSCLC einmalig und bestätigen die unmittelbare Relevanz von Osimertinib in der vorliegenden Behandlungssituation, in der eine Heilung der Erkrankung noch möglich ist. Patient:innen können durch den frühzeitigen Einsatz von Osimertinib nicht nur von einer deutlich verlängerten Krankheitsfreiheit bzw. einer kompletten Verhinderung eines Rezidivs der Erkrankung profitieren, sondern auch insgesamt infolgedessen von einem enormen, schon früh einsetzenden und langanhaltenden Überlebensvorteil. Insgesamt lässt sich eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Osimertinib feststellen und somit vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes nun ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber *beobachtendem Abwarten* ableiten.

#### 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 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1	Erheblich
Teilpopulation 2	Kein Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## **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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### **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.*

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt.

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

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

Nicht zutreffend.



#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

---

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

*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.*

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

#### **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. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/80mg Filmtabletten [Stand: Februar 2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-061: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2023.
3. Wong SS, 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):451-5.
4. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1. Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments.A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2019.
5. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum Appendix 16.1.1. Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2021.
6. AstraZeneca AB. Final Clinical Study Report Appendix 16.1.1. Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2021.

7. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. Edition 4.0. A Phase III, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.
8. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 2020.
9. AstraZeneca AB. Final Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. Appendix 16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. Edition 4.0. A Phase III, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.
10. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2020.
11. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 1 Osimertinib (AZD9291) - D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2022.
12. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Addendum 2. Osimertinib (AZD9291)-D5164C00001. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). Final Overall Survival Analysis. 2023.
13. 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. 2024.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.

15. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). *Onkopedia Leitlinien. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. 2022.
17. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0 - März 2024 - AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
18. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR. Timing of local and distant failure in resected lung cancer: implications for reported rates of local failure. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010;5(2):211-4.
19. Demicheli R, Fornili M, Ambrogi F, Higgins K, Boyd JA, Biganzoli E, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2012;7(4):723-30.
20. Lou F, Sima CS, Rusch VW, Jones DR, Huang J. Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(5):1755-60; discussion 60-1.
21. Yun JK, Lee GD, Choi S, Kim YH, Kim DK, Park SI, et al. Various recurrence dynamics for non-small cell lung cancer depending on pathological stage and histology after surgical resection. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(7):1327-36.
22. 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 SGB V Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021.
23. 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). 2023.

24. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(8):1547-73.
25. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf)].
26. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-9.
27. Yun JK, Kwon Y, Kim J, Lee GD, Choi S, Kim HR, et al. Clinical impact of histologic type on survival and recurrence in patients with surgically resected stage II and III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023;176:24-30.
28. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(34):4007-14.
29. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-III A (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(7):713-22.
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
31. Remon J, Soria JC, Peters S, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(12):1637-42.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Osimertinib (D-701). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. November 2021 von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2021.

33. Chouaid C, Danson S, Andreas S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. 2018;124:310-6.
34. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):225-30.
35. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
36. Tan C-S, Cho BC, Soo RA. Treatment options for EGFR mutant NSCLC with CNS involvement-Can patients BLOOM with the use of next generation EGFR TKIs? *Lung Cancer*. 2017;108:29-37.
37. Reinmuth N, Würschmidt F. ZNS-Befall bei Patienten mit NSCLC. *Im Focus Onkologie*. 2018;21(4):54-62.
38. Han G, Bi J, Tan W, Wei X, Wang X, Ying X, et al. A retrospective analysis in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma: is EGFR mutation associated with a higher incidence of brain metastasis? *Oncotarget*. 2016;7(35):56998-7010.
39. 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*. 2015;88(1):108-11.
40. Stanic K, Zwitter M, Hitij NT, Kern I, Sadikov A, Cufer T. Brain metastases in lung adenocarcinoma: impact of EGFR mutation status on incidence and survival. *Radiol Oncol*. 2014;48(2):173-83.
41. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(4):e300-6.
42. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248.
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: Melanom, adjuvante Therapie) 2019 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-446\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf)].

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 Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-218: Osimertinib zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumoresektion bei erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). 2020.
46. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(2):233-41.
47. Lee Y-H, Hu C-C, Humphris G, Huang IC, You K-L, Jhang S-Y, et al. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1101-8.
48. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). 2011.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte –Nr. 1023. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
50. Morfeld M, Bullinger M. Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*. 2008;18(05):250-5.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Volanesorsen 2019 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Volanesorsen\\_D-469.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf)].
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen 2020 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_CD34+Zellen\\_D-497.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf)].
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Siltuximab 2014 [Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>].

54. 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 - Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) 2017 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf)].
55. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023.
56. European Medicines Agency (EMA). ICH E3 Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95 1996 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e3-structure-content-clinical-study-reports>].
57. European Medicines Agency (EMA). ICH: E6 Guideline for good clinical practice. EMA/CHMP/ICH/135/1995 2016 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf)].
58. Berry G, Kitchin RM, Mock PA. A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test. Stat Med. 1991;10(5):749-55.
59. Sellke T, Siegmund D. Sequential analysis of the proportional hazards model. Biometrika. 1982;70(2):315-26.
60. Hedges LV. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. Journal of Educational Statistics. 1981;6(2):107-28.
61. ClinicalTrials.gov. AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA) 2023 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106>].
62. EU-CTR. 2015-000662-65 - A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-III A non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA) 2015 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000662-65/DE>].
63. WHO ICTRP. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (JPRN-jRCT2080223253) 2023 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223253>].



64. WHO ICTRP. A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-IIIa non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA) 2024 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45003>].
65. WHO ICTRP. A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (EUCTR2015-000662-65-BE) 2024 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE>].
66. AMICE. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 versus Placebo, in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Carcinoma, following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA). 2024.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, EGFR Mutationen, adjuvante Therapie). 2021.
68. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23.
69. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2022;17(3):423-33.
70. John T, Grohe C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F, Kato T, et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIa EGFR-Mutated NSCLC: Updated Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2023;18(9):1209-21.
71. Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim SW, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2022;28(11):2286-96.
72. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2023;41(10):1830-40.

73. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohe C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2):137-47.
74. Wang J, Wu YL, Lu S, Wang Q, Li S, Zhong WZ, et al. Adjuvant Osimertinib in Patients With Stage IB to IIIA EGFR Mutation-Positive NSCLC After Complete Tumor Resection: ADAURA China Subgroup Analysis. *JTO Clin Res Rep.* 2024;5(2):100621.
75. Wu YL, Herbst RS, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M, Tsuboi M. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clinical lung cancer.* 2018;19(4):e533-e6.
76. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie ADAURA. 2023.
77. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Osimertinib (Tagrisso®) Modul 4 A. 2021.
78. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: Lungentumor - Inzidenz und Mortalität. 2021.
79. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study (NIS) Report. REASON: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.
80. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1254-61.
81. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2019. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017. 2019.
82. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2020. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2019 / Kennzahlenjahr 2018. 2020.
83. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2021. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019. 2021.
84. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2022. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2021 / Kennzahlenjahr 2020. 2022.
85. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren. Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021. 2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

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

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	_ <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6.591
2	NSCLC.mp.	11.886
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall cell adj10 carcino*) or (squamous cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall cell adj10 canc*) or (squamous cell adj10 canc*)).mp.	25.724
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	231
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	1.204
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	26.787
7	Osimertinib.mp.	450
8	Tagrisso.mp.	23
9	Mereletinib.mp.	0
10	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	47
11	7 or 8 or 9 or 10	471
12	6 and 11	459
13	remove duplicates from 12	<b>228</b>
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 <sup>a</sup> Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>b</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	74.376
2	NSCLC.mp.	64.708
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall cell adj10 carcino*) or (squamous cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall cell adj10 canc*) or (squamous cell adj10 canc*)).mp.	296.027
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	14.266
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	38.670
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	325.984
7	Osimertinib.mp.	2.944
8	Tagrisso.mp.	36
9	Mereletinib.mp.	2
10	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	241
11	7 or 8 or 9 or 10	3.013
12	6 and 11	2.625
13	randomized controlled trial.pt.	610.939
14	controlled clinical trial.pt.	95.515
15	randomi#ed.ab.	766.276
16	placebo.ab.	247.433
17	clinical trials as topic.sh.	202.038
18	randomly.ab.	431.385
19	trial.ti.	307.064
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.641.251
21	exp animals/ not humans.sh.	5.212.238
22	20 not 21	1.514.120
23	randomized controlled trial.pt.	610.939
24	randomi#ed.mp.	1.114.706
25	placebo*.mp.	270.035
26	23 or 24 or 25	1.192.563
27	12 and 22	251

28	12 and 26	189
29	27 or 28	270
30	limit 29 to (english or german)	265
31	remove duplicates from 30	<b>263</b>

a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011.

b: 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.

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 <sup>a</sup>

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	166.426
2	NSCLC.mp.	117.832
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall cell adj10 carcino*) or (squamous cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall cell adj10 canc*) or (squamous cell adj10 canc*)).mp.	431.173
4	exp lung adenocarcinoma/	58.962
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	78.233
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	482.733
7	osimertinib/	8.530
8	Osimertinib.mp.	8.842
9	Tagrisso.mp.	245
10	Mereletinib.mp.	27
11	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	807
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	8.952
13	6 and 12	7.532
14	random*.tw.	2.056.593
15	placebo*.mp.	536.749
16	double-blind*.tw.	251.117
17	14 or 15 or 16	2.339.126
18	13 and 17	727

19	18 not Medline.cr.	719
20	limit 19 to (english or german)	710
21	remove duplicates from 20	<b>557</b>
a: 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.		

**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](http://www.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:

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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>ClinicalTrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search, Other Terms
<b>Suchstrategie</b>	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
<b>Treffer</b>	<b>300</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>EU Clinical Trials Register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	SearchTerm
<b>Suchstrategie</b>	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
<b>Treffer</b>	<b>74</b>



<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	SearchTerm
<b>Suchstrategie</b>	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
<b>Treffer</b>	<b>478</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Product Name und/oder Active Substance name/INN
<b>Suchstrategie I</b>	Product Name: Osimertinib / Tagrisso / AZD9291 / AZD 9291 / AZD-9291 / Mereletinib
<b>Treffer</b>	<b>1</b>
<b>Suchstrategie II</b>	Active Substance name/INN: Osimertinib / Tagrisso / AZD9291 / AZD 9291 / AZD-9291 / Mereletinib
<b>Treffer</b>	<b>1</b>
<b>Gesamttreffer</b>	<b>2</b>

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	<b>Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de">https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&amp;lang=de</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Arzneimittelname und/oder Stoffname
<b>Suchstrategie</b>	Osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291 OR AZD 9291 OR AZD-9291 OR Mereletinib
<b>Treffer</b>	<b>5<sup>a</sup></b>
a: Im Rahmen der Suche bei AMIce wurde ein Treffer mit der Zulassungsnummer EU/1/16/1086/002 identifiziert. Aufgrund fehlender Studiendokumente wurde dieser Treffer im Rahmen der Selektion jedoch ausgeschlossen.	

<b>Studienregister</b>	<b>Internetseite des G-BA</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.04.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Allgemeines Suchfeld
<b>Suchstrategie:</b>	Osimertinib / Tagrisso / AZD9291 / AZD 9291 / AZD-9291 / Mereletinib
<b>Treffer</b>	<b>134</b>

**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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
<b>Teilpopulation 1 &amp; Teilpopulation 2</b>		
1	Herbst RS, Tsuboi M, John T, Grohe C, Majem M et al. 2020. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-IIIa EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. 38(18)	Publikationstyp
2	Li L, Huang Q, Sun J, Yan F, Wei W et al. 2022. Efficacy and safety of osimertinib for patients with EGFR-mutated NSCLC: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 61(11), 1347	Studientyp
3	Tian W, Tan N, Ke J, Zou J, Liu X et al. 2022. Adjuvant EGFR tyrosine kinase inhibitors for patients with resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future oncology (London, England). 18(21), 2695	Studientyp
4	Zhao P, Zhen H, Zhao H, Zhao L, Cao B. 2022. Efficacy and safety of adjuvant EGFR-TKIs for resected non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis based on randomized control trials. BMC cancer. 22(1), 328	Studientyp
5	Zhao Y, Cheng B, Chen Z, Li J, Liang H et al. 2021. Toxicity profile of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for patients with lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. Critical reviews in oncology/hematology. 160, 103305	Studientyp
6	Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ et al. 2019. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 137, 7	Intervention
7	Stirrup R. 2018. Osimertinib improves progression-free survival in NSCLC. The Lancet. Oncology. 19(1), e10	Publikationstyp
8	Mayor S. 2017. Osimertinib effective in EGFR T790M-positive lung cancer. The Lancet. Oncology. 18(1), e9	Publikationstyp
9	Unbekannt. 2023. Erratum: Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. JCO2300658	Publikationstyp
10	Chen RL, Sun LL, Cao Y, Chen HR, Zhou JX et al. 2021. Adjuvant EGFR-TKIs for Patients With Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 1,283 Patients. Frontiers in oncology. 11, 629394	Population

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
11	Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. 2019. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>OncoTargets and therapy</i> . 12, 1413	Population
12	Chen P, Chen F, Lei J, Zhou B. 2018. Curative effectiveness and safety of osimertinib in the treatment for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the experimental evidence. <i>OncoTargets and therapy</i> . 11, 9033	Studientyp
13	Zhao N, Wu Z-P, Yang J, Feng W-N, Yang S-L et al. 2023. Epidermal growth factor receptor inhibitors as adjuvant treatment for patients with resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. <i>World Journal of Surgical Oncology</i> . 21(1), 45	Studientyp
14	Zhang X, Lu B, Yang X, Lan D, Lin S et al. 2023. Prognostic analysis and risk stratification of lung adenocarcinoma undergoing EGFR-TKI therapy with time-serial CT-based radiomics signature. <i>European Radiology</i> . 33(2), 825	Studientyp
15	Herbst RS, Wu Y-L, Grohe C, John T, Majem M et al. 2023. OA01.09 Adjuvant Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small Cell Lung Cancer: Updated ADAURA Results. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 18(3 Supplement), e4	Publikationstyp
16	Grohe C, Herbst RS, Tsuboi M, John T, Majem M et al. 2020. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB-III A EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 43(Supplement 4), 138	Publikationstyp
17	Cui R, Wei C, Li X, Jiang O. 2022. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with EGFR mutation of resected non-small cell lung cancer. <i>Medicine (United States)</i> . 101(47), E31894	Studientyp
18	Wu Y-L, Tsuboi M, Grohe C, John T, Majem Tarruella M et al. 2022. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA. <i>Annals of Oncology</i> . 33(Supplement 9), S1548	Publikationstyp
19	John T, Grohe C, Goldman J, De Marinis F, Kato T et al. 2022. LBA5 Long-term tolerability of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC) from ADAURA. <i>Annals of Oncology</i> . 33(Supplement 9), S1548	Publikationstyp
20	Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P et al. 2022. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. <i>ESMO Open</i> . 7(2), 100398	Studientyp
21	Tsuboi M, Wu Y-L, Grohe C, John T, Majem Tarruella M et al. 2022. LBA47 Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-III A non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA. <i>Annals of Oncology</i> . 33(Supplement 7), S1413	Publikationstyp
22	Onodera K, Aokage K, Wakabayashi M, Ikeno T, Suzuki J et al. 2022. EP02.01-005 The Efficacy of Platinum-Based Chemotherapy as Adjuvant Therapy in EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 17(9 Supplement), S199	Publikationstyp
23	Yin X, Zhao Z, Shen C, Chen X, Cai Z et al. 2021. Adverse event profiles of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. <i>Clinical and Translational Science</i> . 14(3), 919	Studientyp

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
24	Schmid S, Garcia M, Hueniken K, Balaratnam K, Patel D et al. 2021. FP01.03 Prevalence, Treatment Patterns and Long-Term Clinical Outcomes of Patients with EGFR Positive Resected Stage IB-IIIa NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 16(10 Supplement), S945	Publikationstyp
25	Li Z-X, Zhao W, Sun Q, Tang M-S, Xia Q-J et al. 2020. Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis. Clinical and Translational Oncology. 22(6), 892	Population
26	Balolong-Garcia JC, Pandey JGP. 2020. Adjuvant tyrosine kinase inhibitors in non-squamous non-small cell lung cancer with EGFR driver mutations: An updated meta-analysis of randomized trials. Annals of Oncology. 31(Supplement 6), S1379	Publikationstyp
27	Tsuboi M, Wu Y-L, He J, John T, Grohe C et al. 2020. Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR mutated (EGFRm) NSCLC (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. Annals of Oncology. 31(Supplement 4), S1177	Publikationstyp
28	Buonerba C, Iaccarino S, Dolce P, Pagliuca M, Izzo M et al. 2019. Predictors of outcomes in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer receiving EGFR tyrosine kinase inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Cancers. 11(9), 1259	Studientyp
29	Raphael J, Vincent M, Boldt G, Shah PS, Rodrigues G et al. 2019. Adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (tkis) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-Analysis. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 42(5), 440	Studientyp
30	Herbst RS, Wu Y, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M et al. 2017. Adaura: PHIII, double-blind, randomized study of osimertinib vs placebo in EGFR mutation-positive NSCLC post-tumor resection. Journal of Thoracic Oncology. 12(11 Supplement 2), S2399	Publikationstyp
31	Herbst RS, Wu Y, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M et al. 2017. ADAURA: Phiii, double-blind, randomized study of osimertinib vs placebo in EGFR mutation-positive NSCLC post-tumor resection. Journal of Thoracic Oncology. 12(11 Supplement 1), S1576	Publikationstyp
32	Unbekannt. 2023. Erratum: adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. 41(22), 3877	Publikationstyp
33	Herbst RS, Tsuboi M, John T, Kato T, Majem M et al. 2023. Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). 41(17)	Publikationstyp
34	Zhang SL, Yi XF, Huang LT, Sun L, Ma JT et al. 2023. Rational application of EGFR-TKI adjuvant therapy in patients with completely resected stage IB-IIIa EGFR-mutant NSCLC: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized controlled trials. BMC cancer. 23(1), 719	Publikationstyp
35	Stirrup R. 2018. Osimertinib improves progression-free survival in NSCLC. The Lancet. Oncology. 19(1), e10	Publikationstyp
36	Imbimbo M, Occhipinti M, Simeon V, Skoetz N, Fisco G et al. 2024. Waning effect of adjuvant EGFR TKIs in resected EGFR-mutated (EGFR-m) NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). ESMO Open. 9(Supplement 3), 102920	Publikationstyp

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

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
37	Shen B, Wu D, Liu J, Yang Y. 2024. Efficacy of Adjuvant First-Generation TKIs versus Chemotherapy in Patients with Completely Resected EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. <i>Cancer Investigation</i> . 42(1), 63	Intervention
38	Di Maio M, Tsuboi M, Herbst RS, Wu Y-L. 2023. Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. <i>New England Journal of Medicine</i> . 389(14), 1341	Publikationstyp
39	Wu D, Li G-F. 2023. Improving Report of the ADAURA Trial by Distinguishing Treatment-Related Adverse Events from Treatment-Emergent Adverse Events and Assessing Independence of Censoring in Final Disease-Free Survival Analyses. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 41(26), 4317	Publikationstyp
<b>Teilpopulation 2<sup>a</sup></b>		
40	John T, Grohe C, Goldman JW, Shepherd FA, de Marinis F et al. 2023. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients with Resected Stage IB-III A EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: updated Analysis from the Phase 3 ADAURA Trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i>	Population
41	Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K et al. 2022. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer who underwent Adjuvant Osimertinib in the phase III ADAURA trial. <i>Clinical Cancer Research</i>	Population
42	Herbst RS, Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M et al. 2023. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 41(10), 1830	Population
43	Wu Y-L, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW et al. 2022. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. <i>Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 17(3), 423	Population
44	Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C et al. 2020. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> . 383(18), 1711	Population
45	Wu Y-L, Herbst RS, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M et al. 2018. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. <i>Clinical lung cancer</i> . 19(4), e533	Population
46	Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M et al. 2023. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. <i>The New England journal of medicine</i> .	Population
47	Wang J, Wu Y-L, Lu S, Wang Q, Li S et al. 2024. Adjuvant Osimertinib in Patients With Stage IB to III A EGFR Mutation-Positive NSCLC After Complete Tumor Resection: ADAURA China Subgroup Analysis. <i>JTO clinical and research reports</i> . 5(2), 100621	Population
a: Diese Publikationen wurden für die Teilpopulation 1 und Teilpopulation 2 identifiziert, im Rahmen der Volltextsuchung für die Teilpopulation 2 jedoch wegen Population 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<b>Teilpopulation 1 &amp; Teilpopulation 2<sup>a</sup></b>			
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT04479306	Anderson Cancer Center. 2023 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Combination With Alisertib or Sapanisertib for the Treatment of Osimertinib-Resistant EGFR Mutant Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04479306">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04479306</a>	Population
2	NCT05120960	Anderson Cancer Center. 2024 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120960</a>	Population
3	NCT05017025	Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Aurora Kinase Inhibitor LY3295668 in Combination With Osimertinib for the Treatment of Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05017025">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05017025</a>	Population
4	NCT03410043	Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Osimertinib, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, NORTHSTAR Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410043">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410043</a>	Population
5	NCT05314296	Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 2022 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for Russian EGFR T790M Mutation-positive NSCLC Patients Who Progressed on or After EGFR TKI Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05314296">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05314296</a>	Population
6	NCT02099058	AbbVie. 2023 Jul 17. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099058">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099058</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT04721015	AbbVie. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of Intravenous (IV) ABBV-637 Alone or in Combination With IV Docetaxel/Osimertinib to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed/Refractory (R/R) Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04721015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04721015</a>	Population
8	NCT06093503	AbbVie. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Study of Intravenous Telisotuzumab Vedotin in Combination Osimertinib or Standard of Care Chemotherapy to Assess Change in Disease Activity in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer That Has a Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene and That Overexpresses the c-Met Protein. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093503">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093503</a>	Population
9	NCT03858491	Academisch Ziekenhuis Maastricht The Netherlands Cancer Institute ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development. 2022 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03858491">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03858491</a>	Intervention
10	NCT03872440	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PDX Models From EGFR Mutant Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872440">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872440</a>	Population
11	NCT03680183	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Clinical Pharmacokinetics of TKIs in Chinese Patients of Hepatitis B (HBV). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680183">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680183</a>	Intervention
12	NCT05089916	AIO-Studien-gGmbH A. 2023 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089916">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089916</a>	Intervention
13	NCT05298176	Amsterdam UMC IV. 2022 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Combining Afatinib and Concurrent Chemotherapy, Followed by Osimertinib and Concurrent Chemotherapy, in Untreated EGFR Positive NSCLC Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05298176">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05298176</a>	Population
14	NCT05364073	ArriVent BioPharma I. 2024 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study of Furmonertinib in Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Activating, Including Uncommon, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) or Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364073">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364073</a>	Population
15	NCT03394118	Asan Medical Center. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03394118">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03394118</a>	Population
16	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.Suzhou Yasheng Pharmaceutical Co. L. 2023 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001777">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001777</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT02096679	AstraZeneca. 2015 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02096679">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02096679</a>	Population
18	NCT02224053	AstraZeneca. 2016 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224053">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224053</a>	Population
19	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451852">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451852</a>	Population
20	NCT02491944	AstraZeneca. 2016 Okt 13. ClinicalTrials.gov: A Phase I, Open-label Study to Assess Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 vs an IV Dose of [14C]AZD9291. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491944</a>	Population
21	NCT01951599	AstraZeneca. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01951599">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01951599</a>	Population
22	NCT03053297	AstraZeneca. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03053297">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03053297</a>	Population
23	NCT02317016	AstraZeneca. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02317016">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02317016</a>	Intervention
24	NCT03519958	AstraZeneca. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Testing Practices in Hong Kong. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519958">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519958</a>	Population
25	NCT03133234	AstraZeneca. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133234">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133234</a>	Population
26	NCT02161770	AstraZeneca. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Blood Levels and Safety of AZD9291 in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02161770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02161770</a>	Population
27	NCT02756039	AstraZeneca. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02756039">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02756039</a>	Studientyp
28	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529995">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529995</a>	Population
29	NCT03761901	AstraZeneca. 2020 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Study to Describe Treatment Patterns and Outcomes in EGFRm NSCLC Patients in Belgium. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761901">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761901</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567</a>	Population
31	NCT03457220	AstraZeneca. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03457220">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03457220</a>	Population
32	NCT04031898	AstraZeneca. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns, Outcomes and Testing in EGFRm NSCLC Patients With EGFR TKI 1L Across Europe (REFLECT). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04031898">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04031898</a>	Population
33	NCT02228369	AstraZeneca. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228369">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228369</a>	Population
34	NCT03853551	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Study in Indian Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03853551">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03853551</a>	Population
35	NCT02197247	AstraZeneca. 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197247">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197247</a>	Intervention
36	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219970">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219970</a>	Population
37	NCT02442349	AstraZeneca. 2022 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349</a>	Population
38	NCT03463525	AstraZeneca. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03463525">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03463525</a>	Population
39	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05215951">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05215951</a>	Population
40	NCT02454933	AstraZeneca. 2023 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933</a>	Population
41	NCT03485326	AstraZeneca. 2023 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Multi-Centre, Prospective, Non-Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485326">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485326</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT02151981	AstraZeneca. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151981">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151981</a>	Population
43	NCT04606771	AstraZeneca. 2023 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Savolitinib Plus Osimertinib vs Savolitinib Plus Placebo in Patients With EGFRm+ and MET Amplified Advanced NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04606771">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04606771</a>	Population
44	NCT02094261	AstraZeneca. 2023 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094261">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094261</a>	Population
45	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01802632">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01802632</a>	Population
46	NCT02163733	AstraZeneca. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02163733">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02163733</a>	Endpunkte
47	NCT03521154	AstraZeneca. 2024 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521154">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521154</a>	Population
48	NCT04035486	AstraZeneca. 2024 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1 <sup>st</sup> Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04035486">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04035486</a>	Population
49	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143466">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143466</a>	Population
50	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Study of 5 Years of Adjuvant Osimertinib in Completely Resected Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFRm) Non-small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526755">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526755</a>	Studientyp
51	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06068049">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06068049</a>	Studientyp
52	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Real-World Study on Gene Profile in Patients With Advanced NSCLC Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy(GPS). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219162">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219162</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT02157883	AstraZeneca. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02157883">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02157883</a>	Population
54	NCT06039683	AstraZeneca. 2024 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Multicountry, Multicentre, Non-interventional, Retrospective Study to Determine Real-world Treatment Patterns and Associated Outcomes After First Line Osimertinib in Patients With Advanced and Metastatic NSCLC EGFRm in the GCC Region. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06039683">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06039683</a>	Population
55	NCT04351555	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Therapy for Patients With EGFRm Positive Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351555">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351555</a>	Population
56	NCT05647122	AstraZeneca. 2024 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05647122">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05647122</a>	Population
57	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Savolitinib Plus Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Osimertinib Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05261399">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05261399</a>	Population
58	NCT05546866	AstraZeneca. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib in NSCLC With Uncommon EGFRm. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05546866">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05546866</a>	Population
59	NCT05103605	AstraZeneca. 2024 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05103605">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05103605</a>	Population
60	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03918304">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03918304</a>	Population
61	NCT02197234	AstraZeneca. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197234">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197234</a>	Intervention
62	NCT03833154	AstraZeneca. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Durvalumab vs Placebo With Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients / Osimertinib Following SBRT in Patients With Early Stage Unresected NSCLC Harboring an EGFR Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833154">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833154</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT06194448	AstraZeneca. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy/Safety of Osimertinib Prior to CRT and Maintenance of it With Stage III, Unresectable NSCLC With EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06194448">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06194448</a>	Population
64	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120349">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120349</a>	Population
65	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944772">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944772</a>	Population
66	NCT06350097	AstraZeneca DS. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Phase III, Open-label Study of First-line Osimertinib With or Without Datopotamab Deruxtecan for EGFRm Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06350097">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06350097</a>	Population
67	NCT03778229	AstraZeneca HM. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778229">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778229</a>	Population
68	NCT03137264	AstraZeneca Medpace I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137264">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137264</a>	Population
69	NCT02368990	AstraZeneca P. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2 <sup>nd</sup> Line STandard of cAre Registry. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02368990">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02368990</a>	Population
70	NCT02405247	AstraZeneca P. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02405247">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02405247</a>	Population
71	NCT02474355	AstraZeneca P. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02474355">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02474355</a>	Population
72	NCT03239340	AstraZeneca P. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03239340">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03239340</a>	Population
73	NCT02296125	AstraZeneca P. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125</a>	Population
74	NCT04765059	AstraZeneca P. 2024 Feb 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04765059">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04765059</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT05629234	AstraZeneca P. 2024 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Osimertinib (TAGRISSO) (ROSY-T). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05629234">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05629234</a>	Studientyp
76	NCT05801029	AstraZeneca P. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Safety and Efficacy of Osimertinib and Amivantamab in Participants With Non-small Cell Lung Cancer With Common Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05801029">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05801029</a>	Population
77	NCT02179671	AstraZeneca Quintiles I. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1 <sup>st</sup> Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2 <sup>nd</sup> IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671</a>	Population
78	NCT02908750	AstraZeneca Quintiles I. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSO®) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908750">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908750</a>	Intervention
79	NCT02923947	AstraZeneca Quintiles I. 2023 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923947">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923947</a>	Population
80	NCT02997501	AstraZeneca T. 2024 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997501</a>	Population
81	NCT04769388	Beijing Cancer Prevention & Treatment Society Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2022 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy vs Osimertinib in EGFRm NSCLC With Persistence Week-3 ctDNA EGFRm After 1L Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04769388">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04769388</a>	Population
82	NCT02424617	BerGenBio ASA. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB324(Bemcentinib) in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02424617">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02424617</a>	Population
83	NCT05394831	Bio JI. 2024 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Phase ½ Study to Evaluate the Safety, Tolerability and PK of JIN-A02 in Patients With EGFR Mutant Advanced NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05394831">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05394831</a>	Population
84	NCT05256290	Black Diamond Therapeutics I. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study of BDTX-1535 in Patients With Glioblastoma or Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05256290">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05256290</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT05153408	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: (HARMONY) Study of BLU-701 in EGFR-mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05153408">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05153408</a>	Population
86	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: (SYMPHONY) Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862780">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862780</a>	Population
87	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370770">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370770</a>	Population
88	NCT04179890	Boehringer I. 2023 Mai 25. ClinicalTrials.gov: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179890">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179890</a>	Population
89	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency AstraZeneca Princess Margaret Hospital CSHSC. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib + SRS vs Osimertinib Alone for Brain Metastases in EGFR Positive Patients With NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03769103">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03769103</a>	Population
90	NCT06185400	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With EGFR or HER2 TKI for Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With HER2 Alterations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06185400">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06185400</a>	Population
91	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535363">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535363</a>	Population
92	NCT05136014	Central Hospital NFIdCrdL. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Localized Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With EGFR Mutation in a Patient-derived Organoid Model. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136014">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136014</a>	Population
93	NCT05195619	Centre Hospitalier Univ. 2023 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05195619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05195619</a>	Population
94	NCT05998993	Centro de Tratamiento e Investigaci   n sobre C   ncer LCSA. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate SBRT for EGFR Mutant NSCLC Patients Receiving Osimertinib (CULTRO). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05998993">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05998993</a>	Population
95	NCT05284994	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: TQ-B3525 Tablets Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284994">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284994</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769286">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769286</a>	Population
97	NCT02954523	Chul Kim AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack Meridian Health Georgetown University. 2022 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954523">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954523</a>	Population
98	NCT05166616	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2023 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Minnelide and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166616">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166616</a>	Population
99	NCT06014827	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Biologically Guided Radiation Therapy (BgRT) and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) With Osimertinib for the Treatment of Patients With Oligoprogressive EGFR Positive Non-small Cell Lung Carcinoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06014827">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06014827</a>	Population
100	NCT03799094	Clifford Hospital G. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Vitamin C and Tyrosine Kinase Inhibitor in Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03799094">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03799094</a>	Intervention
101	NCT04085315	Collin Blakely Puma Biotechnology IUoCSF. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085315">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085315</a>	Population
102	NCT03255083	Daiichi S. 2022 Jan 19. ClinicalTrials.gov: DS-1205c With Osimertinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03255083">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03255083</a>	Population
103	NCT04676477	Daiichi S. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: HER3-DXd (Patritumab Deruxtecan; U3-1402) in Combination With Osimertinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04676477">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04676477</a>	Population
104	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122717">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122717</a>	Population
105	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586453">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586453</a>	Population
106	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392246">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392246</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT03543683	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1 <sup>st</sup> Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543683">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543683</a>	Population
108	NCT04184921	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184921">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184921</a>	Population
109	NCT03532698	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer ( NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698</a>	Population
110	NCT06018688	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Aspirin Neoadjuvant Therapy for Resectable EGFR Mutated NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06018688">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06018688</a>	Population
111	NCT06117644	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of Double-dose Furmonertinib in the Treatment of Patients With Slow Osimertinib-resistant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06117644">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06117644</a>	Population
112	NCT03450330	Dizal P. 2020 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Assessing an Oral Janus Kinase Inhibitor, AZD4205, in Combination With Osimertinib in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450330">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450330</a>	Population
113	NCT03434418	Duke University. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434418">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434418</a>	Population
114	NCT04099836	Duke University. 2023 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099836">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099836</a>	Population
115	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2024 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411448">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411448</a>	Population
116	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789345">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789345</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT03940703	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03940703">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03940703</a>	Population
118	NCT04762199	Emory University National Cancer Institute (NCI). 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04762199">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04762199</a>	Population
119	NCT05493501	EQRx International I. 2023 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib With Chemotherapy or Alone Compared With Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05493501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05493501</a>	Population
120	NCT04959981	Erasca I. 2023 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Anti-Cancer Therapies Targeting the MAPK Pathway in Patients With Advanced NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04959981">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04959981</a>	Population
121	NCT03133546	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2022 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab Versus Osimertinib Alone as Second-line Treatment in Stage IIIb-IVb NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M (BOOSTER). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133546">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133546</a>	Population
122	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligometastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04908956">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04908956</a>	Population
123	NCT05601973	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Apr 5. ClinicalTrials.gov: AMAZE-lung: Amivantamab, Lazertinib and Bevacizumab in Patients With EGFR-mutant Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Progression on Previous Third-generation EGFR-TKI. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05601973">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05601973</a>	Population
124	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 2022 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02856893">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02856893</a>	Population
125	NCT04438902	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Anlotinib in EGFR T790M Mutated NSCLC Patients With Progression on Osimertinib Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04438902">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04438902</a>	Population
126	NCT04391283	First Affiliated Hospital of Zhejiang University AstraZeneca. 2023 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib for EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer in Real World Chinese Setting. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04391283">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04391283</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT05785208	Fondazione Policlinico Univ. 2023 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Osimertinib in Treatment-naïve Patients With EGFR Mutant NSCLC According to TP53 Mutational Status. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05785208">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05785208</a>	Population
128	NCT04811001	Fondazione RT. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04811001">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04811001</a>	Population
129	NCT04136535	Fudan University. 2019 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Anlotinib Hydrochloride for Osimertinib-resistant Non-squamous NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136535">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136535</a>	Population
130	NCT04764214	Fudan University. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: SRT for Residual Oligometastases of NSCLC After 3 <sup>rd</sup> Generation EGFR-TKIs. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764214">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764214</a>	Population
131	NCT06323148	Fudan University. 2024 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Target Therapy Guided by ctDNA-MRD in Patients With EGFR-mutant II-III A Non-small Cell Lung Cancer (ECTOP-1022). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06323148">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06323148</a>	Intervention
132	NCT05663177	Fujian CH. 2022 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Metronomic Oral Vinorelbine. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663177">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663177</a>	Population
133	NCT03790397	Fundaci   n GECP. 2022 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03790397">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03790397</a>	Population
134	NCT05954871	Genentech I. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-1971 in Combination With Either Osimertinib in Participants With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, or With Cetuximab in Participants With Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05954871">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05954871</a>	Population
135	NCT04486833	Genprex I. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04486833">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04486833</a>	Population
136	NCT05281406	Goethe University. 2023 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Additional Chemotherapy for EGFRm Patients With the Continued Presence of Plasma ctDNA EGFRm at Week 3 After Start of Osimertinib 1 <sup>st</sup> -line Treatment (PACE-LUNG). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281406">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281406</a>	Population
137	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029858">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029858</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT04575415	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Plus EGFR-TKIs in Chinese Patients With EGFR-mutant NSCLC: a Real-world Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04575415">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04575415</a>	Population
139	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988607">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988607</a>	Population
140	NCT05536505	Guangdong Association of Clinical Trials. 2022 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatment Based on MRD for EGFR Mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05536505">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05536505</a>	Population
141	NCT05163249	Guangdong Association of Clinical Trials. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Savolitinib as 1L in de Novo MET+, EGFR+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05163249">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05163249</a>	Population
142	NCT04316351	Guangzhou Institute of Respiratory Disease Shanghai Junshi Bioscience Co. L. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Toripalimab (JS001) Combined With Pemetrexed and Anlotinib for Patients With T790M Positive Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04316351">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04316351</a>	Population
143	NCT06296745	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis From Lung Adenocarcinoma That Progressed After Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06296745">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06296745</a>	Population
144	NCT06304441	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Intra-pemetrexed Plus Third-generation Small Molecule TKI Drugs (e.g. 'Osimertinib') Versus Third-generation Small Molecule TKI Drugs Alone for Leptomeningeal Metastasis From Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06304441">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06304441</a>	Population
145	NCT05033691	Hadassah Medical Organization. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib With Early Intervention SRS Treatment Compared to the Continuation of Osimertinib Alone, in Patients With EGFR Mutated NSCLC and Asymptomatic Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05033691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05033691</a>	Population
146	NCT04338243	Haihe Biopharma Co. L. 2020 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Glumetinib Combined With Osimertinib in the Treatment of Relapsed and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed to Receive EGFR Inhibitors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338243">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338243</a>	Population
147	NCT05127382	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2023 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib as 1st Line Therapy for Patients With Advanced EGFR Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05127382">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05127382</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
148	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771314">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771314</a>	Population
149	NCT04644432	Herlev and Gentofte Hospital. 2020 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644432">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644432</a>	Population
150	NCT04356118	Hui Bu Hebei Medical University. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04356118">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04356118</a>	Population
151	NCT06174857	Hunan Province TH. 2023 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06174857">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06174857</a>	Studientyp
152	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06109558">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06109558</a>	Intervention
153	NCT06196814	Hunan Province TH. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: AK112 Plus Platinum-based Chemotherapy for EGFR/ALK/ROS1 Positive NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06196814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06196814</a>	Intervention
154	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05009836">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05009836</a>	Population
155	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05015608">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05015608</a>	Population
156	NCT05228015	Ikena O. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Oral TEAD Inhibitor Targeting the Hippo Pathway in Subjects With Advanced Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05228015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05228015</a>	Population
157	NCT02917993	Incyte Corporation. 2024 Jan 24. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase ½ Study of Itacitinib in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917993">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917993</a>	Population
158	NCT04772235	Instituto Oncológico Dr Rosell Turning Point Therapeutics I. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04772235">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04772235</a>	Population
159	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2023 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib in Patients With a Lung Cancer With Brain or Leptomeningeal Metastases With EGFR Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233021">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233021</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	NCT06053099	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2024 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Prospective Cohort Study to Evaluate Molecular pRognostic Factors and Resistance Mechanisms to Osimertinib in Adjuvant Treatment of Completely Resected pIB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma With Common EGFR Mutations (L858R and Del19). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06053099">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06053099</a>	Studientyp
161	NCT04965701	Istituto Oncologico Veneto IRCC. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib in the Real World: an Inter-regional Prospective Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04965701">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04965701</a>	Population
162	NCT04720976	Jacobio Pharmaceuticals Co. LA. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720976">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720976</a>	Population
163	NCT06206850	Jair Bar MD. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Neo-Bio-ADAURA: A Phase II Study to Evaluate Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06206850">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06206850</a>	Population
164	NCT05388669	Janssen Research & Development L. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05388669">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05388669</a>	Population
165	NCT04487080	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487080">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487080</a>	Population
166	NCT04988295	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988295">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988295</a>	Population
167	NCT05498428	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors Including Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498428">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498428</a>	Population
168	NCT04077463	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04077463">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04077463</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
169	NCT05663866	Janssen Research & Development L. 2024 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663866">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663866</a>	Population
170	NCT06093945	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2023 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Effect of Omeprazole on Pharmacokinetics of SHR2554 in Healthy Subjects. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093945">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093945</a>	Population
171	NCT05489731	Jiesi Yingda Pharmaceutical Technology (Suzhou) Co. L. 2023 Jun 15. ClinicalTrials.gov: VIC-1911 Combined With Osimertinib for EGFR -Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05489731">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05489731</a>	Population
172	NCT05477615	Jin Hyoung Kang Korea University Anam Hospital Seoul St.Mary's Hospital. 2022 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Lazertinib/Pemetrexed/Carboplatin After Osimertinib Failure in NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05477615">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05477615</a>	Population
173	NCT06067776	Jonathan Riess National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2023 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Osimertinib, Cetuximab, and Tucatinib for the Treatment of EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Lung Cell Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06067776">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06067776</a>	Population
174	NCT03732352	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2023 Dez 5. ClinicalTrials.gov: 18F-FDG PET and Osimertinib in Evaluating Glucose Utilization in Patients With EGFR Activated Recurrent Glioblastoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732352">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732352</a>	Population
175	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center Eli Lilly and Company Genentech I. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Necitumumab and Trastuzumab in Combination With Osimertinib for the Treatment of Refractory Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04285671">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04285671</a>	Population
176	NCT05401110	Karen Reckamp MMETICMC. 2024 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With Carotuximab in Advanced, EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05401110">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05401110</a>	Population
177	NCT05816252	Klus Pharma Inc.Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical Co. L. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of SKB264 for the Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05816252">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05816252</a>	Population
178	NCT05693090	Kura Oncology I. 2023 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05693090">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05693090</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	NCT05583409	Li Zhang Hubei Cancer Hospital Tongji Hospital. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05583409">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05583409</a>	Population
180	NCT04695925	Li Zhang MSYU. 2021 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Phase III Study Comparing Osimertinib Monotherapy to Combination Therapy With Osimertinib, Carboplatin and Pemetrexed for Untreated Patients With Advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Concurrent EGFR and TP53 Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695925">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695925</a>	Population
181	NCT06032936	LianBio LLC. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06032936">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06032936</a>	Population
182	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05748093">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05748093</a>	Population
183	NCT04335292	Mark Vincent AstraZeneca Lawson Health Research Institute. 2023 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335292">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335292</a>	Population
184	NCT03891615	Massachusetts General Hospital Tesaro I. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891615">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891615</a>	Population
185	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Oleclumab (MED19447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381274">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381274</a>	Population
186	NCT02841579	MedSIR A. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841579">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841579</a>	Population
187	NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Dacomitinib With or Without Osimertinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers With Disease Progression on Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755102</a>	Population
188	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810807</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
189	NCT03567642	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Osimertinib, Platinum and Etoposide for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03567642">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03567642</a>	Population
190	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech I. 2023 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803203">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803203</a>	Population
191	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Guardant Health I. 2024 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04410796">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04410796</a>	Population
192	NCT03515837	Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Tyrosine Kinase Inhibitor- (TKI)-Resistant Epidermal Growth Factor Receptor- (EGFR)-Mutated Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MK-3475-789/KEYNOTE-789). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515837">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515837</a>	Population
193	NCT04868877	Merus NV. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Phase ½ Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04868877">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04868877</a>	Population
194	NCT04413201	Michael Hopp Boehringer Ingelheim Johannes Gutenberg University Mainz. 2023 Jun 2. ClinicalTrials.gov: AFAMOSI: Efficacy and Safety of Afatinib Followed by Osimertinib Compared to Osimertinib in Patients With EGFRmutated/T790M Mutation Negative Nonsquamous NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04413201">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04413201</a>	Population
195	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2023 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: MP0250 DARPIn $\gamma$ Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03418532">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03418532</a>	Population
196	NCT03865511	Nantes University Hospital AstraZeneca. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865511">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865511</a>	Population
197	NCT06156527	National Cancer Center. 2023 Dez 5. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study of LAZE rtiNib Alone Versus Lazertinib Plus bevaCizumab for NSCLC With EGFR + & Smoker. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06156527">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06156527</a>	Intervention
198	NCT06362980	National Cancer Center. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Study With BPI-1178 and Osimertinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06362980">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06362980</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
199	NCT05773092	National Cancer Centre STPCL. 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib and S-1 in Treatment Resistant EGFR Mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05773092">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05773092</a>	Intervention
200	NCT02503722	National Cancer Institute (. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Testing the Combination of MLN0128 (TAK-228) and AZD9291 in Advanced EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02503722">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02503722</a>	Population
201	NCT02520778	National Cancer Institute (. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520778">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520778</a>	Population
202	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03831932">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03831932</a>	Population
203	NCT06303167	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Testing AZD9291 as Potentially Targeted Treatment in Cancers With EGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol E). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06303167">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06303167</a>	Studientyp
204	NCT02496663	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496663">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496663</a>	Population
205	NCT02971501	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971501">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971501</a>	Population
206	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191149">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191149</a>	Population
207	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181060">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181060</a>	Population
208	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
209	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2024 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02759835">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02759835</a>	Intervention
210	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037331</a>	Population
211	NCT02811354	National University Hospital SASCRI. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811354">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811354</a>	Population
212	NCT06218940	Newsoara Biopharma Co. L. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: HY1272 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors or Locally Advanced or Metastatic EGFRm+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06218940">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06218940</a>	Population
213	NCT03040973	Novartis PN. 2024 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Study to Allow Patients Previously Participating in a Novartis Sponsored Trial to Continue Receiving Capmatinib Treatment as Single Agent or in Combination With Other Treatments or the Combination Treatment Alone. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040973">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040973</a>	Intervention
214	NCT04816214	Novartis PN. 2024 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination With Osimertinib in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816214">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816214</a>	Population
215	NCT04780568	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2023 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Tegavivint as First-Line Therapy for the Treatment of Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04780568">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04780568</a>	Population
216	NCT04135807	Oliver Jonas PDCI. 2023 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Implantable Microdevice In Primary Brain Tumors. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04135807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04135807</a>	Population
217	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 2023 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02504346">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02504346</a>	Population
218	NCT05458726	Peking Union MC. 2022 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Correlation Between Efficacy of Osimertinib and EGFR T790M Status and Ratio Via ddPCR in NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458726">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458726</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	NCT06142617	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Pembrolizumab Combining Chemotherapy in Advanced NSCLC Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06142617">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06142617</a>	Population
220	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050411">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050411</a>	Population
221	NCT05834348	Pfizer. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05834348">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05834348</a>	Population
222	NCT02959749	Qingdao CH. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959749">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959749</a>	Population
223	NCT05104281	Qingdao CH. 2023 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Bevacizumab in Patients With Brain Metastasis Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05104281">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05104281</a>	Population
224	NCT04974879	Qingdao CH. 2023 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Combined With Bevacizumab in the Treatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974879">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974879</a>	Population
225	NCT05020275	Rennes University Hospital. 2023 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib and Pharmacokinetics in Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020275">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020275</a>	Population
226	NCT03989115	Revolution Medicines I. 2023 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Dose-Esc/Exp RMC4630 & Cobi in Relapsed/Refractory Solid Tumors & RMC4630& Osi in EGFR+ Locally Adv/Meta NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989115">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989115</a>	Population
227	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Uncommon EGFR AZD9291. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424759">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424759</a>	Population
228	NCT03257124	Samsung Medical Center. 2021 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 in NSCLC Patients Harboring T790M Mutation Who Failed EGFR TKI and With Brain and/or LMS. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257124">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257124</a>	Population
229	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591002">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591002</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	NCT05528458	Samsung Medical Center. 2023 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining GGN for EGFR Mutation-positive Stage IB-IIIa Lung Adenocarcinoma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05528458">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05528458</a>	Studientyp
231	NCT06106802	Samsung Medical Center. 2023 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Lazertinib & Tepotinib for EGFR Mutant NSCLC in MET Overexpressed or Amplified Who Progressed After Lazertinib Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06106802">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06106802</a>	Population
232	NCT04563871	Samsung Medical Center. 2024 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563871">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563871</a>	Population
233	NCT04148898	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148898">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148898</a>	Population
234	NCT04425681	Second Affiliated Hospital of Nanchang University Nanchang University. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Bevacizumab for Leptomeningeal Metastasis From EGFR-mutation Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425681">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425681</a>	Population
235	NCT05598528	Second Xiangya Hospital of Central South University Xiangya Hospital of Central South University Shanghai Chest Hospital West China Hospital Hunan Cancer Hospital The Third Xiangya Hospital of Central South University The First Affiliated Hospital of Xiam. 2023 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Exploring the Mechanism of Primary Resistance to Third-generation EGFR-TKIs as First-line Treatment in EGFR-positive Advanced NSCLC (PRECISE Study). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05598528">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05598528</a>	Population
236	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969823">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969823</a>	Population
237	NCT03414814	Seoul National University Hospital AstraZeneca Korean Cancer Study Group. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03414814">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03414814</a>	Population
238	NCT04930133	Seoul St.Mary's Hospital Boehringer Ingelheim. 2021 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Retrospective Multi-cohort Study of Frontline Afatinib Followed by 2nd Line Therapy Including Osimertinib, Chemotherapy or Other Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930133">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930133</a>	Intervention
239	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824952">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824952</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
240	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02972333">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02972333</a>	Population
241	NCT04517526	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib: A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04517526">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04517526</a>	Population
242	NCT04770688	Shanghai CH. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04770688">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04770688</a>	Population
243	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04870190">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04870190</a>	Population
244	NCT04882345	Shanghai Chest Hospital Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04882345">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04882345</a>	Population
245	NCT05498389	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. LLC oAHI. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: EMB-01 in Combination With Osimertinib in Patients With EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498389">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498389</a>	Population
246	NCT04448379	Shanghai JMT-Bio Inc.CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Afatinib (or Osimertinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448379">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448379</a>	Population
247	NCT05132777	Shanghai JMT-Bio Inc.CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2021 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Osimertinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05132777">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05132777</a>	Population
248	NCT05513664	Shanghai JMT-Bio Inc.CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co. L. 2022 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Real-World Effectiveness of Osimertinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05513664">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05513664</a>	Population
249	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05421936">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05421936</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
250	NCT05020769	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: SI-B001 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Recurrent Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020769">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020769</a>	Population
251	NCT05880706	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of BL-B01D1 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05880706">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05880706</a>	Population
252	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736513">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736513</a>	Population
253	NCT03318939	Spectrum Pharmaceuticals I. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Pozitotinib in Participants With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318939">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318939</a>	Population
254	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460275">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460275</a>	Population
255	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829019</a>	Population
256	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of EGFR-TKIs, Gefitinib, Erlotinib and Osimertinib in NSCLC Patients Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994057">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994057</a>	Population
257	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05011487">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05011487</a>	Population
258	NCT06227897	Sun Yat-sen University. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib in EGFR-Mutant Resected Stage IB-IIIa NSCLC (AERESA). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06227897">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06227897</a>	Intervention
259	NCT05338619	Sung Yong Lee Yuhan Corporation Korea University Guro Hospital. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Consolidation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable, EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Following Chemoradiation Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338619">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338619</a>	Population
260	NCT04115410	Sungkyunkwan University Ministry of Food and Drug Safety K. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115410">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115410</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
261	NCT06306456	Suzhou Genhouse Bio Co. L. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Clinical Study of GH21 Capsules Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06306456">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06306456</a>	Intervention
262	NCT05642572	SWOG Cancer Research Network National Cancer Institute (. 2023 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Comparing Combinations of Targeted Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has EGFR and MET Gene Changes (A Lung-MAP Treatment Trial). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05642572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05642572</a>	Population
263	NCT05805631	Taipei Veterans General Hospital T. 2023 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis in EGFR-Mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05805631">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05805631</a>	Population
264	NCT06319950	Taizhou H. 2024 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: High-dose Furmonertinib Versus Osimertinib in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06319950">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06319950</a>	Population
265	NCT03758677	The First Hospital of Jilin University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With Chemotherapy for NSCLC Patients Without T790M Mutation. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758677">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758677</a>	Population
266	NCT03784599	The Netherlands Cancer Institute. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: T-DM1 and Osimertinib Combination Treatment to Target HER2 Bypass Track Resistance in EGFR Mutation Positive NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784599">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784599</a>	Population
267	NCT04148066	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148066">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148066</a>	Population
268	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04737382">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04737382</a>	Population
269	NCT03455829	Therapeutics I. 2023 Mai 6. ClinicalTrials.gov: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455829">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455829</a>	Population
270	NCT06186076	Therapex Co. L. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of TRX-221 in EGFRm NSCLC Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06186076">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06186076</a>	Intervention
271	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg gA. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105153">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105153</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
272	NCT04401059	Tian Xie LinkDoc Technology (Beijing) Co.Ltd.Hangzhou Normal University. 2023 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC's Prospective Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04401059">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04401059</a>	Population
273	NCT04397432	Tian Xie LinkDoc Technology (Beijing) Co.Ltd.Hangzhou Normal University. 2023 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC's Retrospective Study. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397432">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397432</a>	Population
274	NCT05507606	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib+Bevacizumab+Chemotherapy for EGFR+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Concurrent Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05507606">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05507606</a>	Population
275	NCT05686434	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2023 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Therapy After Resection in High-risk Stage I EGFRm NSCLC (OSTAR). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05686434">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05686434</a>	Studientyp
276	NCT06363734	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Dalpiciclib in Patients With EGFR-mutant, CDK4/6 Pathway Aberrant, Advanced Non-small Cell Lung Cancer Following Acquired Resistance to Third-generation EGFR TKI: a Phase II Trial. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT06363734">https://clinicaltrials.gov/show/NCT06363734</a>	Population
277	NCT04029350	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Osimertinib as Second-line Treatment in Stage IIIb-IV NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04029350">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04029350</a>	Population
278	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2022 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497767">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497767</a>	Population
279	NCT04798638	TYK Medicines I. 2022 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TY-9591 in Healthy Volunteers. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04798638">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04798638</a>	Population
280	NCT05948813	TYK Medicines I. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: TY-9591 in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05948813">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05948813</a>	Population
281	NCT05382728	TYK Medicines I. 2024 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of TY-9591 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLETEO). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382728">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382728</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
282	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSimertinib. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216121">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216121</a>	Population
283	NCT03810066	University Hospital E. 2022 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810066">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810066</a>	Population
284	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546282">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546282</a>	Population
285	NCT04222335	University Hospital TINDSEDIRMdfNCIF. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222335">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222335</a>	Population
286	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centres Mirati Therapeutics Inc.. 2023 Mai 11. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02664935">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02664935</a>	Population
287	NCT04545710	University of California SDELaC. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545710">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545710</a>	Population
288	NCT03433469	University of California SFA. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III A EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433469">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433469</a>	Population
289	NCT03516214	University of Cologne. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214</a>	Population
290	NCT04541407	University of Colorado DCLoC. 2023 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541407">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541407</a>	Population
291	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center AstraZeneca. 2023 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03667820">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03667820</a>	Population
292	NCT04141644	University of Utah. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: PhIb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141644">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141644</a>	Population
293	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03804580">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03804580</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
294	NCT04743505	Washington University School of Medicine Apollomics Inc.. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04743505">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04743505</a>	Population
295	NCT05085054	Wuhan Union Hospital C. 2022 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Salvage Surgery Following Downstaging of Advanced Non-small Cell Lung Cancer by Targeted Therapy (SDANT). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05085054">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05085054</a>	Population
296	NCT03909334	Xiuning Le MDA. 2024 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909334">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909334</a>	Population
297	NCT04816838	Yonsei University. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: A Window of Opportunity Study for Investigating Drug Tolerant Persister (DTP) to Neoadjuvant Osimertinib in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutations. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816838">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816838</a>	Population
298	NCT05034055	Yonsei University. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy(SBRT) Followed by Atezolizumab / Tiragolumab in Treatment-naive Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034055">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034055</a>	Population
299	NCT03446417	Zeno Pharmaceuticals I. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Study of ZN-e4 in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03446417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03446417</a>	Population
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
300	2018-004290-28	. 2019 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic boosting of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28</a>	Intervention
301	2017-001409-34	.Hoffman-La Roche Ltd.. 2017 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34</a>	Population


Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	2022-001157-23	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2023 Jan 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF THE INTRAVENOUS FIXED-DOSE COMBINATION (IV FDC) OF TIRAGOLUMAB AND ATEZOLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH LOCALLY A.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001157-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001157-23</a>	Intervention
303	2019-003296-19	Affimed G. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19</a>	Population
304	2021-000707-20	Affimed G. 2021 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a Open Label, Multicenter Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AFM24 in Combination with Atezolizumab in Patients with Selected Advanced/Metastatic.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20</a>	Population
305	2020-003512-27	AIO Sg. 2021 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Radiation during Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003512-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003512-27</a>	Intervention
306	2019-001757-54	Apollomics I. 2020 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1 / 2 Multicenter Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of APL-101 in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer with c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001757-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001757-54</a>	Population
307	2015-001970-16	ASSOCIAZIONE PIEMONTESE DI ONCOLOGIA TORACICA (APOT). 2016 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open-Label, Single Institution Observational Study to Assess the Tolerability and Impact on Quality of Life of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who h.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001970-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001970-16</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
308	2012-004628-39	AstraZeneca AB. 2013 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39</a>	Population
309	2014-000531-17	AstraZeneca AB. 2014 Mai 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with EGFRm+/T790M+, Locally Advanced or Metastatic NSCLC who have Progressed Following Prior Therap.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17</a>	Population
310	2014-000594-39	AstraZeneca AB. 2014 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39</a>	Population
311	2014-002694-11	AstraZeneca AB. 2014 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III, double-blind, randomised study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus a standard of care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as first-line treatment.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11</a>	Population
312	2015-001407-31	AstraZeneca AB. 2015 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Open Label, Multinational, Multicenter, Real World Treatment Study of Single Agent AZD9291 for Patients with Advanced/Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-Positive Non-.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001407-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001407-31</a>	Population
313	2017-002359-27	AstraZeneca AB. 2017 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicentre, Open-label, Single-arm, Molecular Profiling Study of Patients with EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated with Osimertinib. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002359-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002359-27</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	2018-001061-16	AstraZeneca AB. 2018 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of Osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable EGFR mutation-posit.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001061-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001061-16</a>	Population
315	2018-002572-41	AstraZeneca AB. 2019 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresec.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002572-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002572-41</a>	Population
316	2018-003012-51	AstraZeneca AB. 2019 Mai 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study Assessing the Efficacy of Osimertinib in Combination with Savolitinib in Patients with EGFRm+ and MET+, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer who have Progresse.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003012-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003012-51</a>	Population
317	2018-003974-29	AstraZeneca AB. 2019 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a>	Population
318	2019-000650-61	AstraZeneca AB. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Muta.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000650-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000650-61</a>	Population
319	2020-000058-89	AstraZeneca AB. 2021 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Controlled, Multi-center, 3-Arm Study of Neoadjuvant Osimertinib as Monotherapy or in Combination with Chemotherapy versus Standard of Care Chemotherapy Alone for the Treat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000058-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000058-89</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
320	2019-003969-18	AstraZeneca AB. 2021 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Osimertinib Versus Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy Plus Placebo in Patients with .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003969-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003969-18</a>	Population
321	2021-004135-89	AstraZeneca AB. 2022 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled, International Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib versus Placebo in Participants with EGFR mutation positive Sta.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004135-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004135-89</a>	Population
322	2021-006374-24	AstraZeneca AB. 2022 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Open-Label Study of Savolitinib in Combination With Osimertinib Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR Mutated, MET-Overexpressed and/or Ampli.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006374-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006374-24</a>	Population
323	2021-003024-33	AstraZeneca AB. 2023 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-arm, Phase II, Multinational, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of 5 Years of Osimertinib in Participants with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Posi.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003024-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003024-33</a>	Studientyp
324	2016-002555-17	AZIENDA OSPEDALIERO - UNIV. 2017 Jan 9. ClinicalTrialsRegister.eu: OSIRIS (OSImertinib Rechallenge TKI In Subsequent line of therapy) A Phase II, Noncomparative, Open label, Multicentre, Study of AZD9291, in Patients with Locally Advanced or Metastatic EGFR mutate.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002555-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002555-17</a>	Population
325	2020-005822-27	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Study Targeting Acquired Resistance Mechanisms in Patients with EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005822-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005822-27</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
326	2019-000727-41	Centre FB. 2019 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41</a>	Population
327	2018-003218-42	CHU dN. 2019 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study evaluating MEchanisms of resistance on tumor tissue and Liquid biopsy in patients with EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimErtinib until and beyond radiologi.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003218-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003218-42</a>	Population
328	2014-000370-19	Clovis Oncology I. 2015 Jan 14. ClinicalTrialsRegister.eu: TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19</a>	Population
329	2018-001456-34	CytomX Therapeutics I. 2019 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors or Diffuse Large B-cell Lymphomas. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34</a>	Population
330	2020-000730-17	DAIICHI SANKYO I. 2021 Feb 26. ClinicalTrialsRegister.eu: HERTHENA-Lung01: A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Patritumab Deruxtecan (U3-1402) in Subjects with Previously Treated Metastatic or Locally Advanced EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer(.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000730-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000730-17</a>	Population
331	2021-005879-40	Daiichi Sankyo I. 2022 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: HERTHENA_‘Lung02: A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Patritumab Deruxtecan Versus Platinum-based Chemotherapy in Metastatic or Locally Advanced Epidermal Growth Factor Receptor-mutated (EGFR.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005879-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005879-40</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
332	2015-005637-47	Department of Oncology AUH. 2017 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized study of AZD9291 treatment of EGFR M+ NSCLC patients progressing on first line erlotinib. A study based upon detection of EGFR M+ ctDNA in plasma and urine. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005637-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005637-47</a>	Population
333	2019-001316-38	Department of Oncology HUH. 2019 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell renal carcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38</a>	Population
334	2018-003954-26	Erasmus MC Cancer Institute. 2019 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26</a>	Endpunkte
335	2016-002029-12	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2017 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised phase II trial of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12</a>	Population
336	2021-002337-42	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2023 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre single-arm phase II trial of amivantamab, lazertinib plus bevacizumab in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC with progression on previous third generation EGFR TKI. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002337-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002337-42</a>	Population
337	2016-001834-82	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2017 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: APPLE trial: Feasibility and activity of AZD9291 (osimertinib) treatment on Positive PLasma T790M in EGFR mutant NSCLC patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001834-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001834-82</a>	Population
338	2019-001687-30	European Thoracic Oncology Platform (ETOP). 2020 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised non-comparative open label phase II trial of atezolizumab plus bevacizumab, with carboplatin-paclitaxel or pemetrexed, in EGFR mutant non-small cell lung carcinoma with acquired resist.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	2020-004114-35	European Thoracic Oncology Platform (ETOP). 2022 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre single-arm phase II trial assessing the safety and efficacy of first-line osimertinib and locally ablative radiotherapy in patients with synchronous oligometastatic EGFR-mutant non-s.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004114-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004114-35</a>	Population
340	2020-001879-33	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIV. 2021 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy study of osimertinib in treatment-naïve patients with EGFR mutant NSCLC according to TP53 mutational status (TEMPLE-2). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001879-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001879-33</a>	Population
341	2019-002869-35	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE F. 2020 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, non-comparative, phase II study investigating the best epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) sequence in advanced or metastatic non-small-cell lung can.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002869-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002869-35</a>	Population
342	2019-004070-26	FONDAZIONE RICERCA TRASLAZIONALE F. 2021 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Study Exploring Safety, Tolerability and Efficacy of BRIGatinib in Combination With Cetuximab in Subjects With Advanced EGFR mutated or ALK or ROS1 positive Non-Small Cell Lung Cancer a.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26</a>	Population
343	2019-004757-88	Goethe-Univ. 2021 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Additional chemotherapy for EGFRm patients with the continued presence of plasma ctDNA EGFRm at week 3 after start of osimertinib 1st-line treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004757-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004757-88</a>	Population
344	2021-003305-21	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC). 2022 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: First-line Osimertinib plus Consolidation Radiotherapy compared with Osimertinib alone in oligometastatic NSCLC EGFR mutated patients: the randomized phase II OCRa trial GOIRC-06-2019. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003305-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003305-21</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
345	2016-001335-12	Hellenic Oncology Research Group. 2016 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A longitudinal study evaluating molecular changes associated with resistance to first and third (AZD9291) generation EGFR TKIs in patients with EGFR mutant NSCLC using ,liquid biopsy‘. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001335-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001335-12</a>	Population
346	2019-002805-23	IFCT. 2020 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, multi-centre study, to evaluate the efficacy and safety of osimertinib treatment for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Brain or Leptomeningeal metasta.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23</a>	Population
347	2017-001750-34	Incyte Corporation. 2017 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase ½ Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-‘Small Cell Lung Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001750-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001750-34</a>	Population
348	2022-000525-25	JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV. 2022 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Administered via Manual Injection Compared with Intravenous Amivantamab or Amivantamab Subcutaneous on Body Deliv.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25</a>	Population
349	2020-000743-31	Janssen-Cilag International NV. 2020 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR Mutated Locally Advanced or Metastat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31</a>	Population
350	2021-001825-33	Janssen-Cilag International NV. 2021 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	2022-000526-21	Janssen-Cilag International NV. 2023 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Parallel Cohort Study of Subcutaneous Amivantamab in Multiple Regimens in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors including EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000526-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000526-21</a>	Population
352	2022-000974-25	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Amivantamab Infusion Related Reaction Mitigation. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000974-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000974-25</a>	Population
353	2015-004828-66	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2016 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osimertinib (AZD9291) in first-line patients with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004828-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004828-66</a>	Population
354	2019-001538-33	Merck Healthcare KG. 2019 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, two arm study to investigate tepotinib combined with osimertinib in MET amplified, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations and havi.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33</a>	Population
355	2017-004188-11	Merck Sharp & Dohme LLC. 2018 Mai 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11</a>	Population
356	2021-000203-20	Merus NV. 2021 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ dose escalation and expansion study evaluating MCLA-129, a human anti-EGFR and anti-c-MET bispecific antibody, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000203-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000203-20</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
357	2017-000241-49	Novartis Pharma AG. 2017 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, multi-center, open label study of NIR178 in combination with PDR001 in patients with selected advanced solid tumors and non-Hodgkin lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49</a>	Population
358	2020-003677-21	Novartis Pharma AG. 2022 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib in combination with osimertinib versus platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with loca.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21</a>	Population
359	2013-004482-14	Novartis Pharma Services. 2014 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut <sup>0</sup> _TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14</a>	Population
360	2014-000726-37	Novartis Pharma Services. 2014 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib/II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with INC280 in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37</a>	Population
361	2017-000878-11	OCTIMET Oncology NV. 2017 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A modular, multi-arm, multi-part, first time in patient study to evaluate the safety and tolerability of OMO-1, alone and in combination with anti-cancer treatments, in patients with locally advanc.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000878-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000878-11</a>	Population
362	2015-000307-10	Oslo university hospital. 2015 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
363	2022-003460-24	Radboud University Medical Center. 2023 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study to determine the intraTUMORal OsImertinib concentration in patients with peritoneal metastasized colorectal cancer (TUMOROID study). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003460-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003460-24</a>	Population
364	2021-003755-41	Region Sn. 2021 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: ERIS- EGFR-Mutated Lung Cancer in Randomized Investigator-Initiated Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003755-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003755-41</a>	Population
365	2018-001868-36	Spectrum Pharmaceuticals I. 2018 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Pozitotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, Locally Advanced or Metastatic, with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation (POZITIVE20-1). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001868-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001868-36</a>	Population
366	2018-004798-29	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Track and treat in NSCLC (TATIN) Ö‘ ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29</a>	Population
367	2017-005121-21	Universitätsklinikum E. 2018 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Exploring the theragnostic value of osimertinib in EGFR-mutated lung cancer (THEROS) - A multicentric phase II study in patients with TKI-resistant EGFR-mutated lung cancer exhibiting early metabol.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005121-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005121-21</a>	Population
368	2019-002197-31	Universitätsmedizin Mainz IrZkS. 2020 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: AFAMOSI: Prospective, randomized, multicenter Phase IV study to evaluate the efficacy and safety of afatinib followed by osimertinib compared to osimertinib in patients with EGFRmutated/T790M Mutat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002197-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002197-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
369	2017-004734-28	University Medical Center Groningen. 2019 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M in lung cancer. The position-20 trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004734-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004734-28</a>	Population
370	2014-000814-73	University of Birmingham. 2016 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: National Lung Matrix Trial: Multi-drug, genetic marker-directed, non-comparative, multi-centre, multi-arm phase II trial in non-small cell lung cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73</a>	Population
371	2018-001863-21	Vestre Viken HT. 2018 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: First-line treatment with osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer, coupled to extensive translational studies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001863-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001863-21</a>	Population
372	2020-003025-37	VU University Medical Center. 2020 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: COMBINING AFATINIB AND CONCURRENT CHEMOTHERAPY, FOLLOWED BY OSIMERTINIB AND CONCURRENT CHEMOTHERAPY, IN UNTREATED EGFR POSITIVE NSCLC TUMORS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003025-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003025-37</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
373	NCT02099058	AbbVie. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099058">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099058</a>	Population
374	NCT04721015	AbbVie. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Study of Intravenous (IV) ABBV-637 Alone or in Combination With IV Docetaxel/Osimertinib to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity in Adult Participants With Relapsed/Refractory (R/R) Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721015">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721015</a>	Population
375	NCT06093503	AbbVie. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Study of Intravenous Telisotuzumab Vedotin in Combination Osimertinib or Standard of Care Chemotherapy to Assess Change in Disease Activity in Adult Participants With Non-Small Cell Lung Cancer That Has a Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene and That Overexpresses the c-Met Protein. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06093503">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06093503</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
376	NL-OMON51611	AbbVie BV. 2024 Apr 9. WHO ICTRP: A Multicenter, Phase 1/1b Open-Label, Dose-Escalation Study of ABBV-399, an Antibody Drug Conjugate, in Subjects with Advanced Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51611">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51611</a>	Population
377	NCT03858491	Academisch ZM. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491</a>	Intervention
378	ChiCTR2100045604	Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: A randomized, open-label, multicenter, phase III study of osimertinib plus chemotherapy versus osimertinib monotherapy in EGFR active mutant NSCLC with concomitant mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045604">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045604</a>	Population
379	NCT05089916	AIO Sg. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05089916">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05089916</a>	Intervention
380	NL-OMON28617	Amsterdam UMC. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Combining Afatinib and Concurrent Chemotherapy, Followed by Osimertinib and Concurrent Chemotherapy, in Untreated EGFR Positive NSCLC Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON28617">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON28617</a>	Intervention
381	NCT04479306	Anderson Cancer Center. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Osimertinib in Combination With Alisertib or Sapanisertib for the Treatment of Osimertinib-Resistant EGFR Mutant Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04479306">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04479306</a>	Population
382	NCT05017025	Anderson Cancer Center. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Aurora Kinase Inhibitor LY3295668 in Combination With Osimertinib for the Treatment of Advanced or Metastatic EGFR-Mutant Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017025">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017025</a>	Population
383	NCT03410043	Anderson Cancer Center. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Osimertinib, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage IIIB or IV Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations, NORTHSTAR Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410043">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410043</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
384	NCT05120960	Anderson Cancer Center. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120960">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120960</a>	Population
385	NL-OMON48936	Antoni van LZ. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: 11C-osimertinib-PET/CT to identify T790M positive tumor lesions in patients that are T790M negative in a single tumor biopsy and a circulating tumor DNA sample. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48936">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48936</a>	Studientyp
386	NL-OMON48173	Antoni van LZ. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Track and treat in NSCLC (TATIN) - ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48173">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48173</a>	Population
387	NL-OMON55787	Antoni van LZ. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Trastuzumab-emtansine and osimertinib combination treatment to target HER2 bypass track resistance in EGFR mutation positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55787">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55787</a>	Population
388	JPRN-UMIN000028166	Asahikawa Medical University Hospital. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase II study of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer who acquired resistance to afatinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166</a>	Population
389	NCT03394118	Asan Medical Center. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394118">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394118</a>	Population
390	KCT0003232	Asan Medical Center. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Anti-tumor efficacy of TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy Using BALF, Plasma or Pleural Effusion. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003232">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003232</a>	Population
391	KCT0006341	Asan Medical Center. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: REAL WORLD OUTCOMES OF OSIMERTINIB FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH POSITIVE EGFR T790M MUTATION : A MULTICENTER RETROSPECTIVE COHORT STUDY IN SOUTH KOREA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006341">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006341</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
392	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001777">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001777</a>	Intervention
393	CTRI/2024/02/062382	Ashish S. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A study to evaluate efficacy of thrice weekly osimertinib combined with chemotherapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062382">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062382</a>	Intervention
394	EUCTR2015-001970-16-IT	ASSOCIAZIONE PIEMONTESE DI ONCOLOGIA TORACICA (APOT). 2021 Apr 5. WHO ICTRP: this trial is finalized to evaluate the tolerability and the quality of life in patients with Lung cancer who take AZD9291. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001970-16-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001970-16-IT</a>	Population
395	NL-OMON45155	Astra Z. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label, Non-randomised Study to Assess the Effect of. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45155">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45155</a>	Population
396	NL-OMON44697	Astra Z. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase I, Open-Label, Non-Randomised, Multicentre Study to Assess the Effect of Rifampicin (a CYP3A4 Inducer) on the Pharmacokinetics of AZD9291 in Patients with EGFRm Positive NSCLC whose disease has Progressed on an EGFR TKI. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44697">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44697</a>	Intervention
397	NL-OMON42148	Astra Z. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON42148">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON42148</a>	Population
398	NL-OMON54495	Astra Z. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph-node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54495">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54495</a>	Population
399	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: AZD9291 US Expanded Access Program. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451852">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451852</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	NCT02491944	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase I, Open-label Study to Assess Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 vs an IV Dose of [14C]AZD9291. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491944">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491944</a>	Population
401	NCT02224053	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224053">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224053</a>	Population
402	NCT02096679	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096679">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096679</a>	Population
403	NCT01951599	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951599">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951599</a>	Population
404	NCT03457220	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457220">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457220</a>	Population
405	NCT03133234	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133234">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133234</a>	Population
406	NCT02179671	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671</a>	Population
407	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777567">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777567</a>	Population
408	NCT03853551	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib Study in Indian Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853551">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853551</a>	Population
409	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529995">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529995</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
410	NCT02161770	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Blood Levels and Safety of AZD9291 in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161770">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161770</a>	Population
411	NCT02317016	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317016">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317016</a>	Intervention
412	NCT02197247	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197247">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197247</a>	Intervention
413	NCT02756039	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756039">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756039</a>	Studientyp
414	NCT02228369	AstraZeneca. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228369">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228369</a>	Population
415	NCT03463525	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463525">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463525</a>	Population
416	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219970">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219970</a>	Population
417	NCT02474355	AstraZeneca. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474355">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474355</a>	Population
418	NCT02442349	AstraZeneca. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442349">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442349</a>	Population
419	NCT02908750	AstraZeneca. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSO®) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908750">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908750</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
420	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215951">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215951</a>	Population
421	NCT02454933	AstraZeneca. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933</a>	Population
422	NCT03485326	AstraZeneca. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: A Multi-Centre, Prospective, Non-Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485326">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485326</a>	Studientyp
423	NCT02151981	AstraZeneca. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151981">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151981</a>	Population
424	JPRN-jRCT2080222601	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AURA3. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222601">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222601</a>	Population
425	JPRN-jRCT2080222938	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: CAURAL. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222938">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222938</a>	Population
426	JPRN-jRCT2080224097	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LAURA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224097">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224097</a>	Population
427	JPRN-jRCT2080222068	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics & Antitumour Activity of AZD9291 in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Prior Therapy With an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222068">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222068</a>	Population
428	JPRN-jRCT2080222610	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TATTON. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222610">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222610</a>	Population
429	NCT03239340	AstraZeneca. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239340">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239340</a>	Population
430	NCT04606771	AstraZeneca. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: A Study Comparing Savolitinib Plus Osimertinib vs Savolitinib Plus Placebo in Patients With EGFRm+ and MET Amplified Advanced NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606771">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606771</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	NCT02923947	AstraZeneca. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923947">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923947</a>	Population
432	NCT02094261	AstraZeneca. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094261">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094261</a>	Population
433	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802632">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802632</a>	Population
434	NCT02163733	AstraZeneca. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163733">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163733</a>	Endpunkte
435	NCT03521154	AstraZeneca. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib Following Chemoradiation in Patients With Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer (LAURA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521154">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03521154</a>	Population
436	NCT02197234	AstraZeneca. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197234">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197234</a>	Intervention
437	NCT04035486	AstraZeneca. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04035486">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04035486</a>	Population
438	NCT03778229	AstraZeneca. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778229">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778229</a>	Population
439	NCT04765059	AstraZeneca. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765059">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765059</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
440	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466</a>	Population
441	NCT03833154	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Durvalumab vs Placebo With Stereotactic Body Radiation Therapy in Early Stage Unresected Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients / Osimertinib Following SBRT in Patients With Early Stage Unresected NSCLC Harboring an EGFR Mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833154">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833154</a>	Population
442	NCT02997501	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997501">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997501</a>	Population
443	NCT05629234	AstraZeneca. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Osimertinib (TAGRISSO) (ROSY-T). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629234">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629234</a>	Studientyp
444	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120349">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120349</a>	Population
445	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study of 5 Years of Adjuvant Osimertinib in Completely Resected Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFRm) Non-small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526755">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526755</a>	Studientyp
446	NCT05801029	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study to Investigate Safety and Efficacy of Osimertinib and Amivantamab in Participants With Non-small Cell Lung Cancer With Common Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05801029">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05801029</a>	Population
447	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918304">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918304</a>	Population
448	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
449	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Real-World Study on Gene Profile in Patients With Advanced NSCLC Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy(GPS). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05219162">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05219162</a>	Population
450	NCT02157883	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157883">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157883</a>	Population
451	NCT06194448	AstraZeneca. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: To Evaluate the Efficacy/Safety of Osimertinib Prior to CRT and Maintenance of it With Stage III, Unresectable NSCLC With EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194448">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194448</a>	Population
452	NCT06039683	AstraZeneca. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Multicountry, Multicentre, Non-interventional, Retrospective Study to Determine Real-world Treatment Patterns and Associated Outcomes After First Line Osimertinib in Patients With Advanced and Metastatic NSCLC EGFRm in the GCC Region. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06039683">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06039683</a>	Population
453	NCT04351555	AstraZeneca. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Therapy for Patients With EGFRm Positive Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351555">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351555</a>	Population
454	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06068049">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06068049</a>	Studientyp
455	NCT05647122	AstraZeneca. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05647122">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05647122</a>	Population
456	NCT06350097	AstraZeneca. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Phase III, Open-label Study of First-line Osimertinib With or Without Datopotamab Deruxtecan for EGFRm Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06350097">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06350097</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
457	NCT05103605	AstraZeneca. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05103605">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05103605</a>	Population
458	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Savolitinib Plus Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Osimertinib Treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05261399">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05261399</a>	Population
459	NCT05546866	AstraZeneca. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib in NSCLC With Uncommon EGFRm. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05546866">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05546866</a>	Population
460	EUCTR2017-002359-27-ES	AstraZeneca AB. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: A molecular profiling study of osimertinib in patients with EGFR mutated lung cancer who have not yet received any drug therapy for advanced lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-ES</a>	Population
461	EUCTR2017-002359-27-IT	AstraZeneca AB. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A molecular profiling study of osimertinib in patients with EGFR mutated lung cancer who have not yet received any drug therapy for advanced lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-IT</a>	Population
462	EUCTR2012-004628-39-GB	AstraZeneca AB. 2019 Jun 30. WHO ICTRP:. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-GB</a>	Population
463	EUCTR2018-003974-29-ES	AstraZeneca AB. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-ES</a>	Population
464	EUCTR2014-002694-11-HU	AstraZeneca AB. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Gefitinib or Erlotinib in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002694-11-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002694-11-HU</a>	Population
465	EUCTR2019-000650-61-GB	AstraZeneca AB. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: A study comparing the efficacy and safety of osimertinib when given in combination with chemotherapy versus osimertinib alone in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000650-61-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000650-61-GB</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
466	EUCTR2018-003974-29-DK	AstraZeneca AB. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-DK">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-DK</a>	Population
467	EUCTR2021-004135-89-IT	AstraZeneca AB. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of Osimertinib versus Placebo in patients with stage IA2-IA3 non-small cell lung cancer, following complete tumour resection. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-IT</a>	Population
468	EUCTR2021-004135-89-ES	AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of Osimertinib versus Placebo in patients with stage IA2-IA3 non-small cell lung cancer, following complete tumour resection. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-ES</a>	Population
469	EUCTR2018-003974-29-SE	AstraZeneca AB. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-SE</a>	Population
470	EUCTR2021-006374-24-ES	AstraZeneca AB. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: A clinical trial to compare the effectiveness of savolitinib plus osimertinib versus chemotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006374-24-ES">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006374-24-ES</a>	Population
471	EUCTR2018-003974-29-NO	AstraZeneca AB. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-NO">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-NO</a>	Population
472	EUCTR2020-000058-89-DE	AstraZeneca AB. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: A Study of Osimertinib with or without Chemotherapy versus Chemotherapy alone as neoadjuvant therapy for Patients with Epidermal Growth Factor Receptor mutation positive resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-DE</a>	Population
473	CTRI/2019/08/020845	AstraZeneca AB. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: A study to check the efficacy of Osimertinib when given with Savolitinib in Patients with Lung Cancer who have progressed after Treatment with Osimertinib. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020845">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020845</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	CTRI/2020/12/029451	AstraZeneca AB. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Study in patients with EGFRm PLUS and MET Amplified Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who have progressed following treatment with Osimertinib with Savolitinib in Combination with Osimertinib vs Savolitinib in Combination with Placebo. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029451">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029451</a>	Population
475	CTRI/2021/04/032961	AstraZeneca AB. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Study of Neoadjuvant Osimertinib for the treatment of Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Resectable Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032961">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032961</a>	Population
476	EUCTR2021-004135-89-DE	AstraZeneca AB. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of Osimertinib versus Placebo in patients with stage IA2-IA3 non-small cell lung cancer, following complete tumour resection. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-DE</a>	Population
477	EUCTR2019-003969-18-IT	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib against Chemotherapy Plus Placebo in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-IT</a>	Population
478	EUCTR2019-003969-18-AT	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib against Chemotherapy Plus Placebo in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-AT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-AT</a>	Population
479	EUCTR2019-003969-18-DE	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A study to evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib against Chemotherapy Plus Placebo in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-DE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-DE</a>	Population
480	EUCTR2018-002572-41-BE	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Study of durvalumab or placebo administered with radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-BE</a>	Population
481	EUCTR2018-002572-41-NL	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Study of durvalumab or placebo administered with radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-NL">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-NL</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
482	EUCTR2018-002572-41-DE	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Study of durvalumab or placebo administered with radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-DE</a>	Population
483	CTRI/2020/06/025980	AstraZeneca AB. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A clinical trial to check if combination therapy of osimertinib plus platinum plus pemetrexed is better than monotherapy (osimertinib) for patient with Epidermal growth factor receptor positive Locally Advance or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025980">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025980</a>	Population
484	CTRI/2018/10/016042	AstraZeneca AB. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Study of Osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016042">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016042</a>	Population
485	EUCTR2018-002572-41-PL	AstraZeneca AB. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Study of durvalumab or placebo administered with radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-PL</a>	Population
486	PER-091-20	AstraZeneca AB. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMISED, CONTROLLED, MULTI-CENTRE, 3-ARM STUDY OF NEOADJUVANT OSIMERTINIB AS MONOTHERAPY OR IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY ALONE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR MUTATION POSITIVE, RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NEOADAURA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20</a>	Population
487	PER-030-19	AstraZeneca AB. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER, INTERNATIONAL STUDY OF OSIMERTINIB AS MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE EGFR MUTATION-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (STAGE III) WHOSE DISEASE HAS NOT PROGRESSED FOLLOWING DEFINITIVE PLATINUM-BASED CHEMORADIATION THERAPY (LAURA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-19">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-19</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
488	PER-025-20	AstraZeneca AB. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF OSIMERTINIB WITH OR WITHOUT PLATINUM PLUS PEMETREXED CHEMOTHERAPY, AS FIRST-LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) MUTATION - POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER (FLAURA2). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-20">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-20</a>	Population
489	JPRN-jRCT2080222500	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AURA2. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222500">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222500</a>	Population
490	JPRN-jRCT2080222917	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: FLAURA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222917">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222917</a>	Population
491	JPRN-jRCT1080224820	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: FLAURA2. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080224820">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080224820</a>	Population
492	JPRN-jRCT2080225229	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: NeoADAURA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225229">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225229</a>	Population
493	JPRN-jRCT2080224593	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: PACIFIC-4. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224593">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224593</a>	Population
494	JPRN-jRCT2080224881	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: SAVANNAH. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224881">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224881</a>	Population
495	JPRN-jRCT2080224686	AstraZeneca KK. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: ORCHARD. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686</a>	Population
496	CTRI/2018/10/015941	AstraZeneca Pharma India Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP:. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015941">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015941</a>	Population
497	EUCTR2016-002555-17-IT	AZIENDA OSPEDALIERO - UNIV. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase II Study evaluating the effect of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer locally advanced or metastatic with T790M resistance mutation ,not evaluable or unknown‘, undergoing chemotherapy after failure of treatment with tyrosine kinase inhibitors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002555-17-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002555-17-IT</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
498	NCT04769388	Beijing CP;Treatment Society. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Chemotherapy vs Osimertinib in EGFRm NSCLC With Persistence Week-3 ctDNA EGFRm After 1L Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769388">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769388</a>	Population
499	NCT05314296	Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Osimertinib for Russian EGFR T790M Mutation-positive NSCLC Patients Who Progressed on or After EGFR TKI Therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314296">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314296</a>	Population
500	NCT05153408	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: (HARMONY) Study of BLU-701 in EGFR-mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153408">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153408</a>	Population
501	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: (SYMPHONY) Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862780">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862780</a>	Population
502	NL-OMON52248	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase ½ Study Targeting Acquired Resistance Mechanisms in Patients with EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52248">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52248</a>	Population
503	EUCTR2020-005822-27-NL	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005822-27-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005822-27-NL</a>	Population
504	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370770">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370770</a>	Population
505	NCT04179890	Boehringer I. 2022 Jan 31. WHO ICTRP: The Study Observes How Long Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Benefit From Treatment With Epidermal Growth Factor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) When Given Either for Uncommon Mutations or for Common Mutations in the Sequence Afatinib Followed by Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179890">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179890</a>	Population
506	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Osimertinib + SRS vs Osimertinib Alone for Brain Metastases in EGFR Positive Patients With NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769103">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769103</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
507	ChiCTR1800016807	Cancer Control Center of SUN YAT-SEN University. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: An open, multicenter study of the Mechanism of Osimertinib Resistance in Chinese Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016807">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016807</a>	Population
508	ChiCTR2000033969	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Exploration of Drug Resistance Mechanism of Osimertinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033969">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033969</a>	Population
509	NCT06185400	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: RC48 Combined With EGFR or HER2 TKI for Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With HER2 Alterations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185400">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185400</a>	Population
510	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535363">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535363</a>	Population
511	RPCEC00000371	Center of Molecular Immunology (CIM). 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Safety and efficacy of CIMA $\nu$ α-EGF in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced stage Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000371">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000371</a>	Population
512	JPRN-UMIN000041251	Central Japan Lung Study Group (. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Retrospective observational study of osimertinib and afatinib for patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041251">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041251</a>	Population
513	NCT05998993	Centro de Tratamiento e Investigaci   n sobre C  ncer LCSA. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Study to Evaluate SBRT for EGFR Mutant NSCLC Patients Receiving Osimertinib (CULTRO). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05998993">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05998993</a>	Population
514	NCT05284994	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: TQ-B3525 Tablets Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05284994">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05284994</a>	Population
515	ChiCTR2100044457	Chinese PLA General Hospital. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: PET/CT imaging detect EGFR protein mutations of lung cancer with specific molecular probe 11C-AZD9291. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044457">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044457</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
516	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769286">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769286</a>	Population
517	EUCTR2018-003218-42-FR	CHU dN. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: MEchanisms of resistance in EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimErtib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003218-42-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003218-42-FR</a>	Population
518	NCT02954523	Chul K. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954523">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954523</a>	Population
519	NCT05166616	City of Hope Medical Center. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Minnelide and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166616">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166616</a>	Population
520	NCT06014827	City of Hope Medical Center. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: Biologically Guided Radiation Therapy (BgRT) and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) With Osimertinib for the Treatment of Patients With Oligoprogressive EGFR Positive Non-small Cell Lung Carcinoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06014827">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06014827</a>	Population
521	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer (LOGIK1603 / WJOG9116L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218</a>	Population
522	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553</a>	Population
523	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib)(LOGIK1607). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
524	JPRN-UMIN000028071	Clinical Research Support Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib combined bevacizumab in untreated epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural and/or pericardial effusion -phase II trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071</a>	Population
525	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076</a>	Population
526	NCT04085315	Collin B. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085315">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085315</a>	Population
527	JPRN-UMIN000030206	Coordinating committee for WJOG. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab and osimertinib for chemotherapy-naive patients with nonsquamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations (investigator-initiated multicenter clinical trial, WJOG9717L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206</a>	Intervention
528	NCT03255083	Daiichi Sankyo I. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: DS-1205c With Osimertinib for Metastatic or Unresectable Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255083">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255083</a>	Population
529	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naive Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122717">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122717</a>	Population
530	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586453">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586453</a>	Population
531	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor naive Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03392246">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03392246</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
532	NCT03543683	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543683">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543683</a>	Population
533	NCT04184921	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat EGFR Mutation NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184921">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184921</a>	Population
534	NCT03532698	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination of Osimertinib and Aspirin to Treat Osimertinib Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532698">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532698</a>	Population
535	NCT06018688	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Aspirin Neoadjuvant Therapy for Resectable EGFR Mutated NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06018688">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06018688</a>	Population
536	NCT06117644	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: The Efficacy of Double-dose Furmonertinib in the Treatment of Patients With Slow Osimertinib-resistant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06117644">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06117644</a>	Population
537	JPRN-UMIN000044627	Department of Clinical Pharmaceutics SoPSUoS. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Association of osimertinib induced dry skin with stratum corneum lipids change and blood level. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044627">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044627</a>	Endpunkte
538	JPRN-UMIN000027550	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: An Evaluation of tumor response to osimertinib by early FDG-PET finding in patients with T790M positive EGFR mutated non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550</a>	Population
539	EUCTR2015-005637-47-DK	Department of Oncology AUH. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Optimalt tidspunkt for at skifte behandling fra Tarceva til Tagrisso. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005637-47-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005637-47-DK</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
540	JPRN-jRCT2080225059	Department of Thoracic Oncology NCCHE. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: E-Liquid. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225059">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225059</a>	Studientyp
541	JPRN-UMIN000027655	Division of Thoracic Oncology Sec. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II study of osimertinib in patients with poor performance status and EGFR mutation T790M-positive non-small-cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655</a>	Population
542	NCT03450330	Dizal P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessing an Oral Janus Kinase Inhibitor, AZD4205, in Combination With Osimertinib in Patients Who Have Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450330">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450330</a>	Population
543	ChiCTR2300070023	Dongguan P. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Anlotinib as first-line treatment for Coexisting EGFR mutation Advanced NSCLC: A single-arm, open-label, phase II study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070023">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070023</a>	Population
544	NCT03434418	Duke University. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434418">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434418</a>	Population
545	NCT04099836	Duke University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099836">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099836</a>	Population
546	JPRN-UMIN000035642	Eli L. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Biomarker study using cell-free DNA from IEGFR T790M-positive ung adenocarcinoma patients who receive osimertinib + ramucirumab after EGFR-TKI failure. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035642">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035642</a>	Population
547	NCT02789345	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789345">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789345</a>	Population
548	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
549	JPRN-jRCT2080224898	EMD SR;Development Institute I. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Tepotinib plus osimertinib in osimertinib-relapsed MET amplified NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224898">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224898</a>	Population
550	NCT03940703	EMD SR;Development Institute I. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703</a>	Population
551	NCT04762199	Emory University. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762199">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762199</a>	Population
552	NCT05493501	EQRx International I. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Aumolertinib With Chemotherapy or Alone Compared With Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493501">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493501</a>	Population
553	NCT04959981	Erasca I. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: A Study of Anti-Cancer Therapies Targeting the MAPK Pathway in Patients With Advanced NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04959981">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04959981</a>	Population
554	EUCTR2018-003954-26-NL	Erasmus MC Cancer Institute. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL</a>	Endpunkte
555	NL-OMON25881	Erasmus MC dept.of Medical Oncology and dept.of Pulmonology. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Influence of the drug transporters ABCB1 and ABCG2 and enzyme CYP3A4 on survival outcome and pharmacokinetics in patients with non-small cell lung cancer treated with osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25881">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25881</a>	Studientyp
556	EUCTR2016-002029-12-ES	ETOP (European Thoracic Oncology Platform). 2017 Apr 10. WHO ICTRP: A research study to compare the combined treatment of osimertinib and bevacizumab with osimertinib treatment alone in patients with lung cancer that has progressed or spread to other parts of the body (metastatic) and with confirmed specific gene mutations (changes) in the epithelial growth factor receptor (EGFR). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002029-12-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002029-12-ES</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
557	NCT03133546	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab Versus Osimertinib Alone as Second-line Treatment in Stage IIIb-IVb NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M (BOOSTER). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133546">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133546</a>	Population
558	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligometastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908956">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908956</a>	Population
559	NL-OMON54434	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A multicentre single-arm phase II trial assessing the safety and efficacy of. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54434">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54434</a>	Population
560	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856893">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856893</a>	Population
561	EUCTR2016-001834-82-ES	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Clinical trial to assess the feasibility and the activity of osimertinib on patients with non small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-ES</a>	Population
562	EUCTR2016-001834-82-SI	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: Clinical trial to assess the feasibility and the activity of osimertinib on patients with non small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-SI">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-SI</a>	Population
563	NL-OMON47703	European Thoracic Oncology Platform ( ETOP). 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A randomised phase II trial of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line treatment in stage IIIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47703">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47703</a>	Population
564	NCT04438902	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Feb 27. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Anlotinib in EGFR T790M Mutated NSCLC Patients With Progression on Osimertinib Treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04438902">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04438902</a>	Population
565	NCT04391283	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: First Line Osimertinib for EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer in Real World Chinese Setting. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391283">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391283</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
566	EUCTR2020-001879-33-IT	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS UNIV. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: Efficacy study of osimertinib in treatment-naïve patients with EGFR mutant NSCLC according to TP53 mutational status (TEMPLE-2). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001879-33-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001879-33-IT</a>	Population
567	NCT04811001	Fondazione RT. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811001">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811001</a>	Population
568	ChiCTR1900023778	Fourth Hospital of Hebei Medical University. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: A prospective clinical study for osimertinib plus apatinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023778">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023778</a>	Population
569	NCT04136535	Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Anlotinib Hydrochloride for Osimertinib-resistant Non-squamous NSCLC. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136535">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136535</a>	Population
570	NCT06323148	Fudan University. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Adjuvant Target Therapy Guided by ctDNA-MRD in Patients With EGFR-mutant II-III A Non-small Cell Lung Cancer (ECTOP-1022). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06323148">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06323148</a>	Intervention
571	ChiCTR1800019710	Fujian TH. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: Osimertinib combined with Pemetrexed compared to Osimertinib monotherapy in the treatment of patients EGFR T790M-Positive Lung Cancer: a prospective, phase II randomized controlled trial. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019710">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019710</a>	Population
572	JPRN-jRCTs071180017	Fukuda M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1603/WJOG9116L (OCEAN study). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180017">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180017</a>	Population
573	NCT03790397	Fundación GECP. 2022 Jun 13. WHO ICTRP: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790397">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790397</a>	Population
574	NCT05954871	Genentech I. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-1971 in Combination With Either Osimertinib in Participants With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, or With Cetuximab in Participants With Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05954871">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05954871</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
575	NCT04486833	Genprex I. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486833">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486833</a>	Population
576	NCT05281406	Goethe University. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Additional Chemotherapy for EGFRm Patients With the Continued Presence of Plasma ctDNA EGFRm at Week 3 After Start of Osimertinib 1st-line Treatment (PACE-LUNG). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05281406">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05281406</a>	Population
577	EUCTR2019-004757-88-DE	Goethe-Univ. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Additional chemotherapy for EGFRm patients with the continued presence of plasma ctDNA EGFRm at week 3 after start of osimertinib 1st-line treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004757-88-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004757-88-DE</a>	Population
578	JPRN-jRCTs071200029	Goto Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TORG1938 (EPONA Study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200029">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200029</a>	Population
579	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029858">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029858</a>	Population
580	NCT04575415	Guangdong Association of Clinical Trials. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bevacizumab Plus EGFR-TKIs in Chinese Patients With EGFR-mutant NSCLC: a Real-world Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575415">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575415</a>	Population
581	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988607">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988607</a>	Population
582	NCT05163249	Guangdong Association of Clinical Trials. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Savolitinib as 1L in de Novo MET+, EGFR+ NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163249">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163249</a>	Population
583	NCT04316351	Guangzhou Institute of Respiratory Disease. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Toripalimab (JS001) Combined With Pemetrexed and Anlotinib for Patients With T790M Positive Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316351">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316351</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
584	NCT06304441	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Intra-pemetrexed Plus Third-generation Small Molecule TKI Drugs (e.g. ,Osimertinib‘) Versus Third-generation Small Molecule TKI Drugs Alone for Leptomeningeal Metastasis From Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06304441">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06304441</a>	Population
585	NCT06296745	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis From Lung Adenocarcinoma That Progressed After Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06296745">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06296745</a>	Population
586	JPRN-UMIN000040432	Gunma University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective observational study of osimertinib as predictive marker against patients with EGFR mutation positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040432">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040432</a>	Studientyp
587	JPRN-UMIN000027233	Gunma University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective observational study of osimertinib as predictive marker against patients with EGFR T790M-positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233</a>	Studientyp
588	NCT05033691	Hadassah Medical Organization. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib With Early Intervention SRS Treatment Compared to the Continuation of Osimertinib Alone, in Patients With EGFR Mutated NSCLC and Asymptomatic Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033691">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033691</a>	Population
589	ChiCTR1800016544	Hangzhou CH. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Open-label, Double arms, pilot Phase II study in single centre to Evaluate the Efficacy of early conversion to Osimertinib Versus continue to First-generation EGFR-TKIs in patients with acquired T790M mutation positive in EGFR-mutant NSCLC patients after Treating with First-generation EGFR-TKIs. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016544">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016544</a>	Population
590	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study to examine efficacy and cerebrospinal fluid transitivity of Osimertinib in leptomeningeal carcinomatosis (LMC) patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	JPRN-UMIN000030545	HANSHIN Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Afatinib plus Bevacizumab Combination after osimertinib failure for aDvanced EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter prospective single arm phase II study (ABCD-study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545</a>	Population
592	JPRN-UMIN000043235	HANSHIN Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: An exploratory study to evaluate biomarkers in cell free DNA of "Sequential therapy from afatinib to osimertinib for EGFR mutant non small cell lung cancer: a multicenter prospective observational study (Gio Tag Japan)"&quot;. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043235">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043235</a>	Studientyp
593	JPRN-UMIN000037452	HANSHIN Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Sequential therapy from afatinib to osimertinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter prospective observational study (Gio-Tag Japan). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037452">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037452</a>	Intervention
594	JPRN-jRCTs051180205	Hata A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Osimertinib Failure(ABCD-study/HANSHIN Oncology Group 0217 trial). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180205">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180205</a>	Population
595	JPRN-jRCTs051200142	Hayashi H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: REVOL858R trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200142">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200142</a>	Population
596	JPRN-jRCTs051180009	Hayashi H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Trial of the alternative therapy with osimertinib and afatinib for NSCLC with EGFR mutation (Alt trial) (WJOG10818L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180009">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180009</a>	Population
597	NCT05127382	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: Osimertinib as 1st Line Therapy for Patients With Advanced EGFR Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05127382">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05127382</a>	Population
598	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771314">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771314</a>	Population
599	EUCTR2016-001335-12-GR	Hellenic Oncology Research Group. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A phase II trial in patients with NSCLC with AZD9291 as &gt;= second line treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
600	JPRN-jRCT2031210628	Hibi K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase III, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled, International Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib Versus Placebo in Participants With EGFR Mutation-positive Stage IA2-IA3 Non-small Cell Lung Cancer, Following Complete Tumour Resection. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210628">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210628</a>	Population
601	JPRN-jRCT2031220420	Hibi K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase III, Randomised, Open-Label Study of Savolitinib in Combination With Osimertinib Versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR Mutated, MET-Overexpressed and/or Amplified, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Treatment With Osimertinib. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220420">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220420</a>	Population
602	JPRN-jRCT2031230002	Hibi K. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A Phase I, Multicenter, Open-label, First-in-Human, Dose Escalation and Expansion Study of AZD9592 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230002">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230002</a>	Population
603	JPRN-UMIN000044101	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group(. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A multi-institutional retrospective study of osimertinib for elderly patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations (HOT2002). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044101">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044101</a>	Population
604	NCT06174857	Hunan Province TH. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06174857">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06174857</a>	Studientyp
605	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109558">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109558</a>	Intervention
606	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05009836">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05009836</a>	Population
607	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05015608">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05015608</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
608	JPRN-UMIN000033969	Hyogo Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Observational study on the change of clonal heterogeneity by afatinib or gefitinib treatment using next generation sequencing analysis and the effect of osimertinib as a secondary treatment (CHASE study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033969">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033969</a>	Population
609	EUCTR2019-002805-23-FR	IFCT. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: Study of osimertinib in patients with a lung cancer with Brain or Leptomeningeal metastases with harboring a EGFR mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002805-23-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002805-23-FR</a>	Population
610	NCT02917993	Incyte Corporation. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: An Open-Label Phase ½ Study of Itacitinib in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917993">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917993</a>	Population
611	JPRN-jRCT2031200247	Inoguchi A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: HER3-DXd (Patritumab Deruxtecan ; U3-1402) in Combination With Osimertinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200247">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200247</a>	Population
612	NCT04772235	Instituto Oncológico DR. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04772235">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04772235</a>	Population
613	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Study of Osimertinib in Patients With a Lung Cancer With Brain or Leptomeningeal Metastases With EGFR Mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233021">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233021</a>	Population
614	NCT06053099	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Prospective Cohort Study to Evaluate Molecular prognostic Factors and Resistance Mechanisms to Osimertinib in Adjuvant Treatment of Completely Resected pIB-IIIa Non-small Cell Lung Carcinoma With Common EGFR Mutations (L858R and Del19). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06053099">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06053099</a>	Studientyp
615	JPRN-UMIN000042961	IQVIA Solutions Japan KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Prospective Cohort of Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations: Long-Term Survival and Other Outcomes After First Line Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042961</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
616	JPRN-jRCTs061180018	Isobe T. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib in poor PS patients with advanced NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180018">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180018</a>	Population
617	NCT04965701	Istituto Oncologico Veneto IRCC. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: First Line Osimertinib in the Real World: an Inter-regional Prospective Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965701">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965701</a>	Population
618	JPRN-UMIN000030399	Iwate medical university. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase II study of afatinib for non-small cell lung cancer acquired resistance to osimertinib (North Japan Lung Cancer Study Group 1801). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030399">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030399</a>	Intervention
619	JPRN-jRCT2031200231	Izumi H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase I/II study of Brigatinib plus Panitumumab in Patients with Advanced EGFR-mutated Non-small cell lung cancer harboring C797S resistant mutation to Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200231">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200231</a>	Population
620	NCT04720976	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976</a>	Population
621	NCT06206850	Jair Bar MD. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Neo-Bio-ADAURA: A Phase II Study to Evaluate Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06206850">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06206850</a>	Population
622	NL-OMON54075	Janssen C. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54075">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54075</a>	Population
623	NCT05388669	Janssen R;Development LLC. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib With Subcutaneous Amivantamab Compared With Intravenous Amivantamab in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05388669">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05388669</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
624	NCT04988295	Janssen R;Development LLC. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295</a>	Population
625	NCT05663866	Janssen R;Development LLC. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05663866">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05663866</a>	Population
626	EUCTR2020-000743-31-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: A Clinical Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib Versus Lazertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB</a>	Population
627	ISRCTN11527992	Janssen-Cilag International NV. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: A phase 2, open-label, parallel cohort study of subcutaneous amivantamab in multiple regimens in patients with advanced or metastatic solid tumors including EGFR-mutated non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11527992">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11527992</a>	Population
628	EUCTR2022-000525-25-PL	Janssen-Cilag International NV. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-label, Randomized Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Compared with Intravenous Amivantamab in Patients with EGFR-mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer After Progression on Osimertinib and Chemotherapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000525-25-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000525-25-PL</a>	Population
629	JPRN-UMIN000039044	Japanese Red Cross Medical Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Salvage Chemotherapy Following Osimertinib in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039044">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039044</a>	Population
630	NCT05489731	Jiesi Yingda Pharmaceutical Technology (Suzhou) Co. L. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: VIC-1911 Combined With Osimertinib for EGFR -Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489731">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489731</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
631	NCT05477615	Jin HK. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Lazertinib/Pemetrexed/Carboplatin After Osimertinib Failure in NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05477615">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05477615</a>	Population
632	ChiCTR2100049904	Jinshan Hospital of The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Clinical observation of continuous treatment with almonertinib after treatment with osimertinib in EGFR mutation positive advanced NSCLC patients with drug resistance. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049904">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049904</a>	Population
633	CTRI/2022/01/039158	Johnson and Johnson Private Limited. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039158">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039158</a>	Population
634	CTRI/2020/11/029082	Johnson and Johnson Private Limited. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082</a>	Population
635	NCT06067776	Jonathan R. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Osimertinib, Cetuximab, and Tucatinib for the Treatment of EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Lung Cell Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067776">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067776</a>	Population
636	NCT03732352	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: 18F-FDG PET and Osimertinib in Evaluating Glucose Utilization in Patients With EGFR Activated Recurrent Glioblastoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732352">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732352</a>	Population
637	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Necitumumab and Trastuzumab in Combination With Osimertinib for the Treatment of Refractory Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285671">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285671</a>	Population
638	JPRN-UMIN000037294	Juntendo University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Study on EGFR tyrosine kinase inhibitor drug Osimertinib resistance in EGFR mutant NSCLC for analysis of immunohistochemistry of tumor tissues. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037294">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037294</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
639	JPRN-jRCT2080224085	Kanagawa Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus ramucirumab and osimertinib for chemotherapy-naive patients with nonsquamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224085">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224085</a>	Intervention
640	JPRN-jRCT2051190027	Kaneda H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A single-arm, phase I study of ramucirumab in combination with erlotinib or osimertinib in previously untreated patients with EGFR mutation-positive metastatic Non-small cell lung cancer with brain metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027</a>	Population
641	NCT05401110	Karen Reckamp MD. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Study of Osimertinib With Carotuximab in Advanced, EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401110">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401110</a>	Population
642	JPRN-jRCTs041200100	Katsuhiko N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: First-Line Osimertinib for Poor Performance Status Patients with EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200100">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200100</a>	Population
643	JPRN-jRCT2080225210	Kazuhiko Nakagawa CI. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II study to assess the efficacy of osimertinib in patients with EGFR mutation-positive NSCLC who developed isolated CNS progression (T790M negative or unknown) during 1st or 2nd generation EGFR-TKI or systemic disease progression (T790M negative) after treatment with 1st or 2nd generation EGFR-TKI and platinum-based chemotherapy (WJOG12819L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225210">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225210</a>	Population
644	JPRN-UMIN000031929	Keio University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AZD9291 in EGFR exon 20 insertion mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031929">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031929</a>	Population
645	JPRN-jRCTs041220115	Kenmotsu H. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: A phase II study of consolidative radiotherapy for residual lesions during osimertinib monotherapy (ORIHALCON trial/WJOG13920L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041220115">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041220115</a>	Population
646	NCT05816252	Klus Pharma Inc.. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: A Study of SKB264 for the Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
647	JPRN-jRCTs031180226	Kobayashi K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib in combination with Platinum-pemetrexed in patients with EGFR-mutated Advanced non-small cell Lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180226">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180226</a>	Population
648	JPRN-jRCTs031190077	Kobayashi N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Yokohama City Respiratory Research Group; YCRG#18. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190077">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190077</a>	Population
649	JPRN-UMIN000029763	Kobe City Medical Center General Hospital Department of medical oncology. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase II study of Osimertinib Treatment on EGFR T790M Cytology Positive NSCLC Patients (DETECTIVE study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763</a>	Population
650	JPRN-UMIN000044863	Kobe University Graduates School of Medicine. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Safety and efficacy of first-line Osimertinib therapy including the frequency of drug-induced lung disease. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044863">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044863</a>	Population
651	JPRN-jRCTs071200002	Kubota K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Uncommon EGFR mutations conducted with Osimertinib in patients with NSCLC: A phase 2 study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200002">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200002</a>	Population
652	NCT05693090	Kura Oncology I. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05693090">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05693090</a>	Population
653	JPRN-UMIN000043942	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Explore research for osimertinib sensitivity in EGFR mutated non-small cell lung cancer; prospective observation study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043942">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043942</a>	Studientyp
654	NCT05583409	Li Z. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583409">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583409</a>	Population
655	NCT06032936	LianBio LLC. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06032936">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06032936</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
656	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAGrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Disease Has Progressed With Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Whose Tumours Harbour a T790M Mutation Within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438</a>	Population
657	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748093">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748093</a>	Population
658	JPRN-jRCT2021210079	Maemondo M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase ½ Study of Necitumumab plus Osimertinib for Advanced Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210079">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210079</a>	Population
659	JPRN-jRCTs021200005	Maemondo M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: NEJ025B. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021200005">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021200005</a>	Population
660	NCT04335292	Mark V. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335292">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335292</a>	Population
661	NCT03891615	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891615">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891615</a>	Population
662	EUCTR2015-004828-66-ES	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2020 Jun 2. WHO ICTRP: A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osimertinib in first-line patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (AZENT study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004828-66-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004828-66-ES</a>	Population
663	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Oleclumab (MEDI9447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381274">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381274</a>	Population
664	NL-OMON55742	Medisch Univ. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Pharmacokinetic boosting of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55742">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55742</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
665	NCT02841579	MedSIR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841579">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841579</a>	Population
666	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803203">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803203</a>	Population
667	NCT03755102	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: A Pilot Study of Dacomitinib With or Without Osimertinib for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers With Disease Progression on Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755102">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755102</a>	Population
668	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807</a>	Population
669	NCT03567642	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: A Study of the Combination of Osimertinib, Platinum and Etoposide for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567642">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567642</a>	Population
670	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410796">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410796</a>	Population
671	NL-OMON52430	Merck. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase II, two arm study to investigate tepotinib combined with osimertinib in MET amplified, advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring activating EGFR mutations and having acquired resistance to prior osimertinib therapy (INSIGHT 2 Study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52430">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52430</a>	Population
672	EUCTR2020-005114-18-DE	Merck S;Dohme LLC. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: A Multi Arm Study in Participants with MSI-High Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
673	EUCTR2018-004800-20-IE	Merck S;Dohme LLC;Co. I. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: Adjuvant Therapy with Pembrolizumab Versus Placebo in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete Radiological Response after Surgical Resection or Local Ablation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004800-20-IE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004800-20-IE</a>	Population
674	NCT04868877	Merus NV. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: A Phase ½ Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Patients With Advanced NSCLC and Other Solid Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868877">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868877</a>	Population
675	JPRN-UMIN000025278	Miyagi Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA during the osimertinib treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278</a>	Studientyp
676	JPRN-UMIN000024327	Miyagi Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: An observational study of serum and cerebrospinal fluid concentrations of osimertinib for the treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327</a>	Studientyp
677	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: MP0250 DARPin <sub>T</sub> « Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418532">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418532</a>	Population
678	JPRN-jRCT1041180081	Murakami H. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: A phase II study of osimertinib in patients with poor performance status and non-small-cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041180081">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041180081</a>	Population
679	JPRN-jRCT2031210358	Nakama T. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210358">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210358</a>	Population
680	JPRN-jRCT2041220053	Nakama T. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A Study of Lazertinib with Subcutaneous Amivantamab Compared with Intravenous Amivantamab in Participants with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220053">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220053</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
681	JPRN-jRCT2051220116	Nakama T. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors including Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220116">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220116</a>	Population
682	NCT03865511	Nantes University Hospital. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865511">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865511</a>	Population
683	JPRN-UMIN000029995	National Cancer CE. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of osimertinib by PK/PD/PGx analysis. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029995">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029995</a>	Studientyp
684	JPRN-UMIN000033301	National Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Pharmacokinetic and dose finding study of osimertinib in patients with impaired renal function and low body weight. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033301">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033301</a>	Studientyp
685	NCT05773092	National Cancer Centre. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib and S-1 in Treatment Resistant EGFR Mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05773092">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05773092</a>	Intervention
686	NCT02759835	National Cancer Institute (. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759835">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759835</a>	Intervention
687	NCT02503722	National Cancer Institute (. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Testing the Combination of MLN0128 (TAK-228) and AZD9291 in Advanced EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503722">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503722</a>	Population
688	NCT02520778	National Cancer Institute (. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520778">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520778</a>	Population
689	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831932">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831932</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
690	NCT06303167	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Testing AZD9291 as Potentially Targeted Treatment in Cancers With EGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol E). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06303167">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06303167</a>	Studientyp
691	NCT02496663	National Cancer Institute (. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Osimertinib and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663</a>	Population
692	NCT02971501	National Cancer Institute (. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971501">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971501</a>	Population
693	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191149">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191149</a>	Population
694	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181060">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181060</a>	Population
695	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060</a>	Population
696	KCT0003197	National University Cancer Institute. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Phase II Study of AZD9291 in patients with advanced stage non-small cell lung cancer following prior EGFR TKI Therapy with EGFR and T790M mutations detected in plasma circulating tumor DNA (PLASMA). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003197">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003197</a>	Population
697	NCT02811354	National University Hospital S. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811354">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811354</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
698	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05037331">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05037331</a>	Population
699	JPRN-UMIN000026818	nd division DoimHUSoM. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Predictive Impact of PD-L1 expression for anti-tumor activity of osimertinib in patients with T790M mutated non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818</a>	Population
700	JPRN-UMIN000031501	Niigata Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase I study Afatinib in Combination of Osimertinib in patients with Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer after failure of prior Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031501">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031501</a>	Intervention
701	IRCT20130313012810N12	Noavaran Daroui Kimia Pharmaceutical Company. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Comparative bioequivalence study of the Simerta <sup>TM</sup> (Osimertinib) 80 mg Tablets manufactured by Noavaran Daroui Kimia Company. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130313012810N12">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130313012810N12</a>	Studientyp
702	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group (. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718</a>	Population
703	JPRN-UMIN000023823	North East Japan Study Group (. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib in pre-treated poor PS patients with T790M-positive advanced NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823</a>	Population
704	NCT04816214	Novartis P. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination With Osimertinib in Adult Subjects With Non-small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816214">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816214</a>	Population
705	NCT03040973	Novartis P. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Study to Allow Patients Previously Participating in a Novartis Sponsored Trial to Continue Receiving Capmatinib Treatment as Single Agent or in Combination With Other Treatments or the Combination Treatment Alone. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040973">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040973</a>	Intervention
706	NL-OMON48960	OCTIMET Oncology NV. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A modular, multi-arm, multi-part, first time in patient study to evaluate the. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48960">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48960</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
707	NCT04780568	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Osimertinib and Tegavivint as First-Line Therapy for the Treatment of Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780568">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780568</a>	Population
708	JPRN-jRCTs071180062	Okamoto I. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062</a>	Population
709	JPRN-UMIN000041480	Osaka International Cancer Institute. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Retrospective study whether influence to the effect of Osimertinib by the kind of previous EGFR-TKI. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041480">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041480</a>	Studientyp
710	JPRN-UMIN000023853	Osaka University GsoMRmAaRD. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853</a>	Endpunkte
711	JPRN-jRCT2051210045	Osawa M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: ONO-7475-03 : ONO-7475 Phase 1 Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210045">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210045</a>	Population
712	EUCTR2015-000307-10-NO	Oslo university hospital. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: New targeted therapy in relapsed EGFR-mutated lung cancer previously treated with EGFR-inhibitors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-NO">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-NO</a>	Population
713	EUCTR2015-000307-10-DK	Oslo university hospital. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: New targeted therapy in relapsed EGFR-mutated lung cancer previously treated with EGFR-inhibitors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-DK</a>	Population
714	NCT05458726	Peking Union MC. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Correlation Between Efficacy of Osimertinib and EGFR T790M Status and Ratio Via ddPCR in NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458726">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458726</a>	Population
715	NCT06142617	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A Prospective Study of Pembrolizumab Combining Chemotherapy in Advanced NSCLC Patients With EGFR Exon 21 Point Mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
716	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050411">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050411</a>	Population
717	NCT05834348	Pfizer. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348</a>	Population
718	JPRN-UMIN000051460	Public Health Research Foundation. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Multi-institutional study of Osimertinib dose-optimization with regression discontinuity design in Non-small cell lung cancer patients with Epidermal Growth Factor Receptor activating mutation aged 70 Years or older. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000051460">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000051460</a>	Studientyp
719	JPRN-UMIN000038683	Public Health Research Foundation CSPFORC. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Real-world observational study on the efficacy and safety of first-line osimertinib treatment and on post-progression patterns of care in patients with epidermal growth factor receptor activating mutation positive (EGFRm+) advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) -Reiwa-. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038683">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038683</a>	Population
720	NCT02959749	Qingdao CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959749">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959749</a>	Population
721	NCT05104281	Qingdao CH. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Bevacizumab in Patients With Brain Metastasis Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104281">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104281</a>	Population
722	NCT04974879	Qingdao CH. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Osimertinib Combined With Bevacizumab in the Treatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04974879">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04974879</a>	Population
723	NL-OMON51641	Radboud Univ. 2024 Apr 9. WHO ICTRP: Pilot study to determine the intraTUMORal OsImertinib concentration in patients with peritoneal metastasized colorectal cancer (TUMOROID study). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51641">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51641</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
724	EUCTR2021-003755-41-SE	Region Sn. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: ERIS- a national study on characterization of EGFR-positive lung cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003755-41-SE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003755-41-SE</a>	Population
725	NCT05020275	Rennes University Hospital. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib and Pharmacokinetics in Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020275">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020275</a>	Population
726	NCT03989115	Revolution Medicines I. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Dose-Escalation/Expansion of RMC-4630 and Cobimetinib in Relapsed/Refractory Solid Tumors and RMC-4630 and Osimertinib in EGFR Positive Locally Advanced/Metastatic NSCLC. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989115">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989115</a>	Population
727	JPRN-jRCTs071180013	Ryo T. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Afatinib translational study in patients with EGFR mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to osimertinib. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180013">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180013</a>	Population
728	NCT03257124	Samsung Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of AZD9291 in NSCLC Patients Harboring T790M Mutation Who Failed EGFR TKI and With Brain and/or LMS. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257124">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257124</a>	Population
729	KCT0003459	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open label, Multicenter, Phase II Single-arm Trial of AZD9291 in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003459">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003459</a>	Population
730	KCT0003183	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: An Open label, Multicenter, Phase II study of AZD9291 in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients harboring T790M mutation who failed EGFR TKIs and with brain and/or leptomeningeal metastasis. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003183">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003183</a>	Population
731	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Uncommon EGFR AZD9291. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424759">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424759</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
732	KCT0007721	Samsung Medical Center. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: The Study of Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining Ground-glass Opacity Nodule (GGN) in Other Lobes after Curative Resection for Actionable EGFR mutation-positive Stage IB-III A Lung Adenocarcinoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007721">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007721</a>	Population
733	KCT0005540	Samsung Medical Center. 2023 Mai 2. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of 80 mg Osimertinib in Patients With Leptomeningeal Metastases (LM) Associated With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005540">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005540</a>	Population
734	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591002">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591002</a>	Population
735	NCT05528458	Samsung Medical Center. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining GGN for EGFR Mutation-positive Stage IB-III A Lung Adenocarcinoma. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528458">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528458</a>	Studientyp
736	NCT04563871	Samsung Medical Center. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563871">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563871</a>	Population
737	NCT04425681	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib With Bevacizumab for Leptomeningeal Metastasis From EGFR-mutation Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425681">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425681</a>	Population
738	NCT04148898	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab for EGFR- Mutant Non-small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148898">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148898</a>	Population
739	JPRN-jRCTs031190221	Seki N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Hypothesis generative H2H study comparing the efficacy between afatinib and osimertinib based on the immunological biomarker in the NSCLC patients with EGFR mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190221">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190221</a>	Population
740	KCT0003481	Seoul National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003481">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003481</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
741	KCT0003909	Seoul National University Hospital. 2019 Mai 20. WHO ICTRP: Whole genomic landscape of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003909">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003909</a>	Population
742	NCT03414814	Seoul National University Hospital. 2021 Okt 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414814">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414814</a>	Population
743	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969823">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969823</a>	Population
744	NCT04930133	Seoul S. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Retrospective Multi-cohort Study of Frontline Afatinib Followed by 2nd Line Therapy Including Osimertinib, Chemotherapy or Other Therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930133">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930133</a>	Intervention
745	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824952">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824952</a>	Studientyp
746	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2016 Nov 28. WHO ICTRP: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972333">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972333</a>	Population
747	NCT04517526	Shanghai Cancer Hospital C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Platinum-based Chemotherapy + Bevacizumab + Durvalumab, and Salvage SBRT for IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations After Failure of First Line Osimertinib: A Multicenter, Prospective, Phase II Clinical Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517526">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517526</a>	Population
748	NCT04770688	Shanghai CH. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770688">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770688</a>	Population
749	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870190">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870190</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
750	NCT04882345	Shanghai CH. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882345">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882345</a>	Population
751	ChiCTR2100046251	Shanghai CH. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: Evaluate the Safety and Efficacy of Almonertinib in the Treatment of Advanced NSCLC Patients With EGFR-Sensitive Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment: a Prospective, Multi-Center, Single-Arm Clinical Trial. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046251">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046251</a>	Population
752	ChiCTR1800019903	Shanghai Chest Hospital SJU. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: A real-world Study for Osimertinib in the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019903">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019903</a>	Population
753	NCT05498389	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. L. 2023 Jun 13. WHO ICTRP: EMB-01 in Combination With Osimertinib in Patients With EGFR Mutant Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498389">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498389</a>	Population
754	NCT04338243	ShangHai HP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Glumetinib Combined With Osimertinib in the Treatment of Relapsed and Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Who Failed to Receive EGFR Inhibitors. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338243">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338243</a>	Population
755	NCT04448379	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Afatinib (or Osimertinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448379">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448379</a>	Population
756	NCT05513664	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Real-World Effectiveness of Osimertinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05513664">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05513664</a>	Population
757	ChiCTR2000036594	Shanghai PH. 2020 Sep 14. WHO ICTRP: Phase II prospective, multi-center, multi-arm umbrella clinical study on the effectiveness of preoperative neoadjuvant therapy (targeted therapy/immunotherapy combined chemotherapy) based on drug targets for stage III non-small cell lung cancer patients. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036594">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036594</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
758	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05421936">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05421936</a>	Population
759	JPRN-UMIN000043773	Shimane University Hospital Medical Oncology and Respiratory Medicine. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Plasma concentration monitoring of osimertinib and its active metabolites to assess clinical efficacy of osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043773">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043773</a>	Endpunkte
760	JPRN-UMIN000049225	Shinshu University School of Medicine. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Rechallenge of afatinib for EGFR mutated non-small cell lung cancer previously treated with osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049225">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049225</a>	Intervention
761	JPRN-UMIN000028922	Shizuoka cancer center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study of osimertinib in NSCLC patients with body fluid. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922</a>	Endpunkte
762	JPRN-UMIN000050552	Shonan Fujisawa TH. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Efficacy of osimertinib in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer in first-line and second-line therapy (Tokushukai REAL-world Data project: TREAD 01). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050552">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050552</a>	Population
763	JPRN-UMIN000050553	Shonan Fujisawa TH. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Improved survival with osimertinib in patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer aged 75 years or older: a subset of elderly patients in TREAD 01. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050553">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050553</a>	Population
764	JPRN-UMIN000042663	Showa University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective study of relationship between osimertinib-induced QT prolongation and pharmacokinetics, pharmacogenetics. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042663">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042663</a>	Population
765	NCT05020769	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: SI-B001 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Recurrent Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020769">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020769</a>	Population
766	NCT05880706	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: A Study of BL-B01D1 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05880706">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05880706</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
767	ChiCTR2100049954	Sichuan CH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Osimertinib as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA-IIIB EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Real-World Multicenter Retrospective Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049954">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049954</a>	Population
768	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736513">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736513</a>	Population
769	NL-OMON55568	Spectrum Pharmaceuticals I. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Poziotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55568">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55568</a>	Population
770	EUCTR2018-004798-29-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004798-29-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004798-29-NL</a>	Population
771	EUCTR2018-002885-38-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leuweenhoek Ziekenhuis. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Combination treatment with trastuzumab-emtansine and osimertinib to treat patients with advanced EGFR mutated non small cell lung cancer with HER2 tumor expression after progressive disease during EGFR targeted therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002885-38-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002885-38-NL</a>	Population
772	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460275">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460275</a>	Population
773	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829019">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829019</a>	Population
774	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Retrospective Study of EGFR-TKIs, Gefitinib, Erlotinib and Osimertinib in NSCLC Patients Treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994057">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994057</a>	Population
775	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011487">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011487</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
776	NCT06306456	Suzhou Genhouse Bio Co. L. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Phase Ib/II Clinical Study of GH21 Capsules Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06306456">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06306456</a>	Intervention
777	JPRN-jRCT2041210072	Suzuki K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase III Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Global Study of Capmatinib in Combination With Osimertinib Versus Platinum - Pemetrexed Based Doublet Chemotherapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutations Who Have Progressed on Prior 1st / 2nd Generation EGFR-TKI or Osimertinib Therapy and Whose Tumors Are T790M Mutation Negative and Harbor MET Amplification (GEOMETRY-E). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210072">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210072</a>	Population
778	NCT05642572	SWOG Cancer RN. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Comparing Combinations of Targeted Drugs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has EGFR and MET Gene Changes (A Lung-MAP Treatment Trial). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642572">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642572</a>	Population
779	NCT05805631	Taipei Veterans General Hospital T. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis in EGFR-Mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05805631">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05805631</a>	Population
780	ChiCTR2100042664	Taizhou First PH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: An open, single-arm clinical study of Bevacizumab with Ositinib in patients with EGFR-positive advanced Nonsquamous non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042664">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042664</a>	Population
781	NCT06319950	Taizhou H. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: High-dose Furmonertinib Versus Osimertinib in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06319950">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06319950</a>	Population
782	JPRN-jRCTs071180007	Takayama K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase II trial of osimertinib for elderly patients with advanced or postoperative recurrent non-small-cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180007">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180007</a>	Population
783	JPRN-jRCTs071180004	Takayama K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib combined bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer with malignant pleural and/or pericardial effusion -phase II trial-. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180004">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180004</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
784	JPRN-jRCTs031180051	Tamiya A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Prospective observational study for Treatment resistance related gene screening using plasma circulating tumor DNA in the third generation EGFR-TKI Osimertinib therapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180051">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180051</a>	Endpunkte
785	JPRN-jRCTs051180008	Tanaka H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase I study; Afatinib in Combination of Osimertinib in patients with Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer after failure of prior Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180008">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180008</a>	Population
786	CTRI/2022/01/039501	Tata MH. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: A study to compare tyrosine kinase inhibitor versus tyrosine kinase inhibitor with intrathecal methotrexate in lung cancer patients with brain metastasis. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039501">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039501</a>	Population
787	JPRN-jRCTs051180183	Teraoka S. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase I study of osimertinib with bevacizumab and randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (WJOG8715L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180183">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180183</a>	Population
788	KCT0007109	The Catholic University of Korea SSMH. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Phase II Trial of Lazertinib and Pemetrexed/Carboplatin Combination in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Sensitizing Mutation Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with Asymptomatic or Mild Symptomatic Brain Metastases After Failure of Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007109">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007109</a>	Population
789	ChiCTR2100048089	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: An exploratory clinical study on the the correlation of efficacy and adverse reactions of anlotinib combined with osimertinib in the treatment of EGFR-positive advanced non-small cell lung cancer between blood concentration and population pharmacokinetics. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048089">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048089</a>	Population
790	ChiCTR2200062836	The Fourth People's Hospital of Kunming (Anning First People's Hospital). 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Adjuvant osimertinib guided by ctDNA-assessed MRD in early-stage EGFR-positive non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062836">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062836</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
791	ChiCTR2200057125	The General Hospital of the People's Liberation Army. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: A phase II trial to evaluate the efficacy and safety of vemetinib (ifaxa) plus anlotinib hydrochloride (forcovil) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who had disease progression after osimertinib (teresha) treatment. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057125">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057125</a>	Population
792	JPRN-UMIN000026669	The Japan-Multinational Trial Organization. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib for Advanced NSCLC with Malignant Pleural Effusion Harboring EGFR T790M mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669</a>	Population
793	NCT03784599	The Netherlands Cancer Institute. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: T-DM1 and Osimertinib Combination Treatment to Target HER2 Bypass Track Resistance in EGFR Mutation Positive NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784599">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784599</a>	Population
794	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737382">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737382</a>	Population
795	ChiCTR2400081621	The Third People's Hospital of Huizhou (Huizhou Hospital of Guangzhou Medical University). 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: An Phase II Trial of Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis from Lung Adenocarcinoma that Progressed After a Double Dose of Third-generation TKIs, Including Osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081621">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081621</a>	Population
796	ACTRN12623000552684	The University of Sydney. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: OCEANic: A Phase II, Open-label, Multi-centre Clinical Trial of Osimertinib With or Without Adjuvant Chemotherapy Guided by Tumour NGS Co-mutation Status and ctDNA Detection in Patients With <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000552684">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000552684</a>	Studientyp
797	NCT03455829	Therapeutics I. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455829">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455829</a>	Population
798	JPRN-UMIN000044854	Thoracic Oncology Research Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A retrospective observational study of investigating the real world data of post-treatment after drug-induced lung injury by osimertinib and the safety and efficacy of EGFR-TKI re-challenge. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044854">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044854</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
799	ChiCTR1800016948	Thoracic Surgery II BCH. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: A multicenter, open-label, single arm pilot study: Osimertinib as neoadjuvant treatment for resectable stage II-IIIb EGFR mutant lung adenocarcinoma (NEOS). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016948">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016948</a>	Population
800	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg g. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105153">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105153</a>	Population
801	NCT04029350	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Anlotinib Combined With Osimertinib as Second-line Treatment in Stage IIIb-IV NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04029350">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04029350</a>	Population
802	NCT05507606	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Study of Osimertinib+Bevacizumab+Chemotherapy for EGFR+ Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Concurrent Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507606">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507606</a>	Population
803	JPRN-UMIN000032055	Toho University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: tudy on Biomarkers Using Circulating Tumor Cells When Administering Osimertinib in Patients with EGFR Mutation-positive Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032055">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032055</a>	Endpunkte
804	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497767">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497767</a>	Population
805	NCT04798638	TYK Medicines I. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TY-9591 in Healthy Volunteers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798638">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798638</a>	Population
806	NCT05948813	TYK Medicines I. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: TY-9591 in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05948813">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05948813</a>	Population
807	NCT05382728	TYK Medicines I. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Phase III Study of TY-9591 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLETEO). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382728">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382728</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
808	JPRN-jRCTs071180002	Uchino J. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase 2 study of osimertinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180002">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180002</a>	Population
809	ChiCTR2100053807	Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: The application of osimertinib in early stage combined with stereotactic radiotherapy in EGFR-mutant stage IV oligo-residual non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053807">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053807</a>	Population
810	EUCTR2017-005121-21-DE	Universitätsklinikum E. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: Exploring the theragnostic value of osimertinib in EGFR-mutated lung cancer (THEROS) - A multicentric phase II study in patients with TKI-resistant EGFR-mutated lung cancer exhibiting early metabolic response to osimertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005121-21-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005121-21-DE</a>	Population
811	EUCTR2019-002197-31-DE	Universitätsmedizin Mainz IrZkS. 2021 Nov 3. WHO ICTRP: AFAMOSI: Efficacy and safety of afatinib followed by osimertinib compared to osimertinib in patients with EGFRmutated/T790M Mutation negative non-squamous NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002197-31-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002197-31-DE</a>	Population
812	NL-OMON55798	Universitair Medisch CG. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M in lung cancer. The position-20 trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55798">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55798</a>	Population
813	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216121">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216121</a>	Population
814	NCT03810066	University Hospital E. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810066">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810066</a>	Population
815	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546282">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546282</a>	Population
816	EUCTR2017-004734-28-NL	University Medical Center Groningen. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M in lung cancer. The position-20 trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004734-28-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004734-28-NL</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
817	NL-OMON26966	University Medical Center Groningen (UMCG). 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M. The position-20 trial. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26966">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26966</a>	Population
818	ISRCTN38344105	University of Birmingham. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: National Lung Matrix Trial: multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105</a>	Population
819	NCT04545710	University of California SD. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710</a>	Population
820	NCT03433469	University of California SF. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III A EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433469">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433469</a>	Population
821	NCT03516214	University of Cologne. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516214">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516214</a>	Population
822	NCT04541407	University of Colorado D. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541407">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541407</a>	Population
823	ACTRN12617000720314	University of Sydney. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Phase 2 trial of alternating osimertinib with gefitinib in patients with EGFR-T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314</a>	Population
824	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center. 2023 Jun 5. WHO ICTRP: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667820">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667820</a>	Population
825	NCT04141644	University of Utah. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Phlb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141644">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141644</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
826	EUCTR2018-001863-21-LT	Vestre Viken HT. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Novel treatment for people with lung cancer harbouring a specific mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-LT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-LT</a>	Population
827	EUCTR2018-001863-21-DK	Vestre Viken HT. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: Novel treatment for people with lung cancer harbouring a specific mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-DK">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-DK</a>	Population
828	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804580">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804580</a>	Population
829	NL-OMON52389	Vrije Universiteit Medisch Centrum. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Combining Afatinib and concurrent chemotherapy, followed by Osimertinib and concurrent chemotherapy, in untreated EGFR positive NSCLC tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52389">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52389</a>	Population
830	NCT05298176	VU University Medical Center. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Combining Afatinib and Concurrent Chemotherapy, Followed by Osimertinib and Concurrent Chemotherapy, in Untreated EGFR Positive NSCLC Tumors. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05298176">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05298176</a>	Population
831	EUCTR2020-003025-37-NL	VU University Medical Center. 2023 Dez 12. WHO ICTRP: Will the treatment with afatinib pills and osimertinib pills work longer if chemotherapy is added to them in EGFR mutated lung cancer?. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003025-37-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003025-37-NL</a>	Population
832	JPRN-UMIN000030142	Wakayama Medical University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase Ib study of osimertinib with ramucirumab in EGFR mutated lung adenocarcinoma patients. (LY3009806-IIT-01). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142</a>	Intervention
833	JPRN-UMIN000030164	Wakayama Medical University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Monitoring EGFR mutation status with cell-free DNA: a prospective exploratory analyses of phase Ib study of osimertinib plus ramucirumab in lung adenocarcinoma patients with EGFR T790M mutation. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164</a>	Population
834	JPRN-UMIN000033006	Wakayama Medical University Respiratory Medicine/Medical Oncology. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Investigational study for the management of central nervous system metastasis in non-small-cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033006">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033006</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
835	NCT04743505	Washington University School of Medicine. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743505">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743505</a>	Population
836	ChiCTR2100054167	West China Hospital of Sichuan University. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Osimertinib with Platinum plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-Line Treatment in Recurrent or Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations (EGFRm): A Phase II, Open Label, Single Arm, Multicenter, Exploratory&#32. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054167">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054167</a>	Population
837	JPRN-UMIN000023761	West Japan Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase I study of osimertinib with bevacizumab and randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (WJOG8715L). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761</a>	Population
838	JPRN-UMIN000034682	West Japan Oncology Group. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Observational study of osimertinib for patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous EGFR-TKI therapy(WJOG8815LFS). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034682">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034682</a>	Population
839	NCT05085054	Wuhan Union Hospital C. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Salvage Surgery Following Downstaging of Advanced Non-small Cell Lung Cancer by Targeted Therapy (SDANT). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085054">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085054</a>	Population
840	NCT03909334	Xiuning L. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909334">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909334</a>	Population
841	JPRN-jRCT2031210468	Yajima Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Study of Intravenous (IV) ABBV-637 Alone or in Combination With IV Docetaxel/Osimertinib to Assess. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210468">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210468</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
842	JPRN-jRCTs031180232	Yamamoto N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Clinical pharmacology of osimertinib in patients with impaired renal function and low body weight. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180232">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180232</a>	Population
843	NCT04816838	Yonsei University. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Window of Opportunity Study for Investigating Drug Tolerant Persister (DTP) to Neoadjuvant Osimertinib in Resectable Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816838">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816838</a>	Population
844	KCT0007170	Yonsei University Health System SH. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A multicentre single-arm phase II trial assessing the safety and efficacy of first-line osimertinib and locally ablative radiotherapy in patients with synchronous oligo-metastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007170">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007170</a>	Population
845	KCT0005853	Yonsei University Health System SH. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A window of opportunity study for investigating drug tolerant persister (DTP) to neoadjuvant osimertinib in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring EGFR mutations. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005853">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005853</a>	Population
846	JPRN-jRCTs031200021	Yoshioka H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: YAMATO study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200021">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200021</a>	Population
847	JPRN-jRCT2031210431	Zalutskaya A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210431">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210431</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<b>Teilpopulation 2<sup>a,b</sup></b>			
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
848	NCT02511106	AstraZeneca. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511106">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511106</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
849	2015-000662-65	AstraZeneca AB. 2015 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
850	JPRN-jRCT2080223253	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: ADAURA. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223253">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223253</a>	Population
851	NL-OMON45003	Astra Z. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, study to assess the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo, in patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive stage IB-III A non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy (ADAURA). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45003">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON45003</a>	Population
852	EUCTR2015-000662-65-BE	AstraZeneca AB. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo in patients with stage IB-III A non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy&#x0D;. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE</a>	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p> <p>a: Die am 16.04.2024 durchgeführte Studienregistersuche zu ClinicalTrials.gov fand auf der zum Zeitpunkt der Recherche gültigen „classic Website“ von ClinicalTrials.gov statt. Gemäß dortiger Angaben wird die „classic Website“ zu ClinicalTrials.gov am 25. Juni 2024 abgestellt. Die hier zugrundeliegenden Internetlinks wurden aus Gründen der Nachvollziehbarkeit auf die neue Website von ClinicalTrials.gov angepasst.  b: Diese Studie wurde für die Teilpopulation 1 identifiziert, im Rahmen der Studienregisterrecherche für die Teilpopulation 2 jedoch wegen Population ausgeschlossen.</p>			

**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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 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 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAURA (D5164C00001)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die ADAURA-Studie (D5164C00001) ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Sie schließt Patient:innen mit EGFR-mutiertem (Ex19del und/oder L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) NSCLC in den Stadien IB-III A ein, die sich einer vollständigen Tumorresektion mit oder ohne anschließende adjuvante Chemotherapie unterzogen haben. Ziel der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib im Vergleich zu Placebo.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer:innen) <b>Verblindung:</b> doppelblind <b>Studienhorizont:</b> ereignisgesteuert <b>Design:</b> parallel, Placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch, multinational <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>CSP Edition 2.0 (17.11.2016):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualisierung der Ausschlusskriterien aufgrund neuer Studiendaten zu Medikamentenwechselwirkungen dahin gehend, dass die studienbegleitende Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren erlaubt ist.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hinzunahme des Ausschlusskriteriums „Bestehende Toxizität, die aus einer früheren Therapie resultiert, mit CTCAE Grad &gt;1 (Ausnahme Alopezie und platintherapieinduzierte Neuropathie Grad 2)“ als sicherheitsrelevante Maßnahme, um eine Verschleppung von Toxizitäten zu vermeiden.</b></li> <li>• <b>Restriktionen zur Empfängnisverhütung, zum Gebrauch von Medikamenten, die das QTc-Intervall verlängern können, und der Umgang mit einem verlängerten QTc-Intervall, augenärztlichen Befunden und Überdosierungen wurden aufgrund aktualisierter Sicherheitsstandards des Studienmedikamentes bzw. neuer Studiendaten bezüglich Medikamentenwechselwirkungen überarbeitet.</b></li> <li>• <b>Aktualisierung der Maßnahmen zur Änderung/Absetzung des Studienmedikamentes im Falle einer QTc-Verlängerung aufgrund aktualisierter Sicherheitsstandards des Studienmedikamentes.</b></li> <li>• <b>Ergänzung des Studienplans in tabellarischer Form, um zu verdeutlichen, dass Untersuchungen zu Vitalparametern, klinischer Chemie, Hämatologie und zum Urin und EKG bereits vor der ersten Visite am Randomisierungstag durchgeführt worden sein müssen.</b></li> <li>• <b>Überarbeitung des Abschnittes zur „Augenärztlichen Untersuchung“ aufgrund aktualisierter Sicherheitsstandards des Studienmedikamentes dahin gehend, dass eine umfangreiche augenärztliche Untersuchung bei Studieneintritt nicht mehr erforderlich ist (kein entsprechender CSR-Abschnitt).</b></li> <li>• <b>Im Abschnitt zur „Allgemeinen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen“ wurden die Kriterien für eine Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen aufgrund aktualisierter Sicherheitsstandards des Studienmedikamentes spezifiziert (kein entsprechender CSR-Abschnitt).</b></li> <li>• <b>Der Abschnitt zur „Interstitiellen Lungenerkrankung“ wurde dahingehend geändert, dass die Datenerhebung im eCRF und nicht in einem Fragebogen festgehalten wird (kein entsprechender CSR-Abschnitt). Weiterhin wurde spezifiziert, dass die Bilddaten AstraZeneca bereitgestellt werden.</b></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Abschnitt zum „IDMC“ wurde überarbeitet (kein entsprechender CSR-Abschnitt), um mehr Flexibilität für die Festsetzung der IDMC-Termine zu erhalten. Die Termine der IDMC-Sitzungen sollten in den ersten zwei Jahren etwa alle 6 Monate, danach jährlich stattfinden. Dadurch sollten die Termine in Abhängigkeit der Rekrutierungsrate festgesetzt werden und somit angemessene Datensätze garantieren.</li> <li>• Die MID-Werte für den Fragebogen SF-36 sind für die adjuvante NSCLC-Population nicht direkt relevant. Die entsprechenden Abschnitte 8.4.1.7 und 8.5.2 zur Analyse der Lebensqualität wurden überarbeitet. Die MID-Analysen sind jedoch weiterhin im statistischen Analyseplan enthalten.</li> </ul> <p><b>CSP Edition 3.0 (01.08.2019):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Abschnittes „Studien-design“, um den Datenerhebungsprozess zu verdeutlichen. Informationen zur Nachbeobachtung und zum Umgang mit Patient:innen in den verschiedenen geplanten Analysen sowie am Ende der Studie wurden ergänzt.</li> <li>• Ergänzung der DFS-Rate und der OS-Rate um weitere Zeitpunkte, um eine bessere Interpretation der Wirksamkeitsdaten zu erzielen.</li> <li>• Anpassung des Abschnitts „Explorative Zielkriterien“ dahin gehend, dass ein neues Zielkriterium hinzugefügt wurde, das sich auf eine OS-Erweiterung etwa 1 Jahr nach der Primäranalyse bezieht. Folglich wurden dem Studiendesign Informationen hinzugefügt, die einen Datenerhebungsplan während der Verlängerungsphase des OS beschreiben. Die OS-Erweiterung sollte ein besseres Verständnis der Langzeitüberlebensdaten ermöglichen.</li> <li>• Die explorativen Zielkriterien wurden überarbeitet, um genomische Analysen jenseits von EGFRm in Plasmaproben sowie umfassendere Ergebnismessungen, einschließlich spezifischer Analysen zur minimalen Resterkrankung (MRD) und zur Dynamik von DNA, RNA und/oder Tumorprotein als Grundsatzbeweis für die frühzeitige Vorhersage einer Krankheitsrückkehr aufzunehmen. Darüber hinaus wurde die Ergebnismessung "Korrelation von Polymorphismen mit Variationen in der Pharmakodynamik, Sicherheit oder Reaktion, die bei Patient:innen beobachtet</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden, die mit Osimertinib oder einem Vergleichspräparat behandelt wurden" entfernt. Damit sollte eine Konsistenz projektspezifischer Standards über das gesamte Programm hinweg sichergestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kriterien für einen Studienabbruch wurden dahin gehend überarbeitet, dass der Überlebensstatus als „laufend“, „Studienabbruch“ oder „lost to follow-up“ vom Personal des Studienzentrums zum Zeitpunkt der erweiterten OS-Analyse erfasst werden sollte, um so vollständige Daten wie möglich zu erhalten.</li> <li>• Überarbeitung der Abschnitte zur „Vollständigen Resektion“ als auch zum „Nachweis eines Rezidivs“. Obwohl die Studie gemäß der TNM-Klassifikation der UICC/AJCC Version 7 analysiert wurde, sollten alle randomisierten Patient:innen zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung zusätzlich nach der kürzlich veröffentlichten IASLC/AJCC und UICC Version 8 klassifiziert werden. Aufgrund interner Änderungen wurde der Grund für diese Anpassung zum Zeitpunkt der Protokolländerung nicht vermerkt.</li> <li>• Aktualisierung der CSP Abschnitte „QTc-Verlängerung“, „Keratitis“ und „Veränderungen der kardialen Kontraktilität“ hinsichtlich zusätzlicher Anweisungen für wichtige Sicherheitsthemen auf Grundlage neuer Osimertinib-Sicherheitsdaten.</li> <li>• Ergänzung einer erneuten Analyse des DFS und OS, falls zum Zeitpunkt der Primäranalyse deutlich weniger als 70 DFS-Ereignisse (d.h. <math>\leq 63</math> DFS-Ereignisse) in der IB-Population auftreten. In dem Fall werden die Analysen wiederholt, wenn mindestens 70 DFS-Ereignisse in der IB-Population auftreten.</li> </ul> <p><b>CSP Edition 4.0 (02.07.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der Strategie zum multiplen Testen (vgl. Aktualisierung des SAP-Version 4.0, 23.06.2020) dahingehend, dass für das DFS zwei Interims- und eine finale Analyse erfolgen, um die Entscheidung des 7. IDMC-Treffens zu reflektieren.</li> <li>• Erlaubnis der zulassungskonformen unverblindeten Osimertinib-Gabe an Patient:innen im Placebo-Arm, die nachweislich ein Rezidiv im lokal fortgeschrittenen (nicht mehr kurativ</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelbar) oder metastasierten Stadium aufwiesen.</p> <p><b>CSP Edition 5.0 (25.01.2021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Daten der Zwischenanalyse in Kapitel 1.4 wurden mit den Daten der Analyse aktualisiert, die für die weltweite Marktzulassung eingereicht wurden.</li> <li>• Die Bedingung, dass die Post-Rezidiv-Behandlung mit unverblindetem Osimertinib innerhalb von 6 Wochen nach dem Rezidiv beginnen sollte, wurde gestrichen. Die Bedingung im Zusammenhang mit der Krankheitsgeschichte ILD/Pneumonitis wurde aktualisiert.</li> <li>• Die Patient:innen müssen vor dem DCO der finalen OS-Analyse eine Behandlung mit Osimertinib (unverblindet) begonnen haben. Die Details der Sicherheitsdatenerhebung für Patient:innen, die unverblindet Osimertinib erhalten, wurde aktualisiert.</li> <li>• Klarstellung der Anforderungen zur Dokumentation eines Rezidivs. Das Rezidiv wird als lokal/regional oder als Fernrezidiv kategorisiert. Wenn zum ersten Mal ein Rezidiv an einer beliebigen Stelle dokumentiert wird, sollten alle Stellen des Rezidivs identifiziert werden. Alle Rezidive in der Studie müssen durch mit Bildgebung des Brustkorbs und des Abdomens (einschließlich Leber und Nebennieren) bestätigt werden. Das bei der Erstuntersuchung verwendete bildgebende Verfahren (CT oder MRT) muss bei jeder nachfolgenden Nachuntersuchung verwendet werden. Auch MRT/Kontrast-CT-Untersuchungen des Gehirns müssen bei Wiederauftreten durchgeführt werden.</li> <li>• Zur Klarstellung wurden die spezifischen Instruktionen in Tabelle 1 des Kapitels 5.1.2 zur Dokumentation von Rezidiven angepasst.</li> <li>• Zur Klarstellung des Zugriffs auf die Studienbehandlung oder unverblindetes Osimertinib nach der Studie für Patient:innen, die eine randomisierte Studienbehandlung erhielten oder unverblindetes Osimertinib nach Rezidiv erhielten, wurden in Kapitel 7.3.1 und 7.3.2 Aktualisierungen vorgenommen.</li> <li>• Zur Klarstellung wurde an den Details des Log-Rang-Tests für die Analyse der primären Variablen eine Korrektur vorgenommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Änderungen des SAP (18.12.2018, Version 2.0, vor Entblindung der Studiendaten)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung des Pharmakokinetischen Analysesets, um zu verdeutlichen, dass es sich hierbei um das SAS und nicht um das FAS, wie es ursprünglich im Studienprotokoll spezifiziert war, handelt. Denn Patient:innen eignen sich nur für pharmakokinetische Analysen, wenn sie mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben.</li> <li>• Für den CSR wurde eine Liste mit wichtigen Protokollabweichungen erstellt (kein entsprechender CSR-Abschnitt).</li> <li>• Die Definitionen von Studientagen wurden dahingehend aktualisiert, dass sich alle FAS-Auswertungen relativ zum Randomisierungsdatum und alle SAS-Auswertungen relativ zum Tag der ersten Dosis beziehen.</li> <li>• Rücklaufquoten des Fragebogens SF-36 werden pro Visite dargestellt.</li> <li>• Ergänzung von Variablen für das Zielkriterium „Ressourcennutzung im Gesundheitswesen“.</li> <li>• Ergänzung der Zeitpunkte 2, 3 und 5 Jahre für die Auswertung der OS-Rate, um eine bessere Interpretation der Wirksamkeitsdaten zu erzielen.</li> <li>• Ergänzungen der Definition von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, der Darstellungen von PFS, TFST und TSST und der Erhebung von ZNS-Metastasen.</li> </ul> <p><b>Änderungen des SAP (23.06.2020, Version 4.0, nach Entblindung der Studiendaten)<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Strategie zum Verfahren des multiplen Testens. Aufgrund der frühen ungeplanten Berichterstattung gegenüber dem IDMC und in Absprache mit der Gesundheitsbehörde wurde die Alpha-Zuteilung überarbeitet, sodass für die zwei Interimsanalysen und die finale Analyse Folgendes angepasst wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2-seitiges Signifikanzniveau mittels O'Brien and Fleming Funktion (für Sub- und Gesamtpopulation) für jede der DFS-Analysen (Subpopulation II-IIIa) zur Gewährleistung des Fehlers 1. Art von 5% insgesamt.</li> <li>○ Sobald ca. 247 DFS-Ereignisse erreicht sind und bei gleichzeitiger statistischer Signifikanz in der Subpopulation II-IIIa, wird das DFS auch für die</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtpopulation berechnet (vormals erst bei 317 DFS-Ereignissen) (explorativ).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine weitere, ggf. explorative Analyse des DFS für die Gesamtpopulation erfolgt, wenn 70 DFS-Ereignisse bei Patient:innen mit Stadium IB aufgetreten sind.</li> <li>• Klarstellung, dass die Daten, die am Tag der Randomisierung erhoben werden, als Baselinewerte fungieren.</li> <li>• Aufnahme von „Zeit bis zum Auftreten neuer Hirnmetastasen oder Tod“ als exploratorisches Zielkriterium, um die EGFR-TKI-Behandlungsvorteile für Patient:innen mit ZNS-Rezidiv beurteilen zu können.</li> </ul> <p><b>Abweichungen vom finalen SAP (Version 4.0)</b></p> <p>Nach der Entblindung des Sponsors wurden bei der Erstellung der Datenzusammenfassungen Änderungen in den geplanten Analysen des finalen SAP vorgenommen, um eine akkurate Berichterstattung der Daten zu gewährleisten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die DFS-Analyse wurden vier Patient:innen zu Tag 1 zensiert, weil es Nachweise für eine Erkrankung zu Baseline gab. Somit qualifizierten sich diese Patient:innen nicht für die Auswertung des DFS, sondern des PFS. Es handelte sich um eine Patient:in in Stadium II-IIIa (Placebo-Arm) und drei Patient:innen in Stadium IB (1 x Osimertinib-Arm, 2 x Placebo-Arm). Diese Patient:innen wurden als Studienteilnehmer:innen mit wichtigen Protokollabweichungen aufgeführt (siehe Appendix 16.2.2.)</li> <li>• Für eine Patient:in lag bezüglich eines Expositionseintrags ein Dateneingabefehler vor. Die Datumsangabe enthielt die falsche Jahreszahl. Die Angabe wurde in den Analysedatensätzen korrigiert, um eine Verlängerung der Expositionsdauer für diese Patient:innen zu vermeiden.</li> <li>• Für den Endpunkt PFS wurde die Zensierungsregel bei zwei aufeinanderfolgenden versäumten Visiten entfernt, da die Patient:innen in unterschiedlichen Abständen untersucht werden können.</li> <li>• Wenn die tatsächliche Behandlungsexposition zusammengefasst wird, werden die verpassten Verabreichungen (weil der Patient die Einnahme vergessen hat) nicht aus ihrer Behandlungszeit entfernt, um eine</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Überschätzung der eigentlichen Exposition aufgrund partieller Daten zu vermeiden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Patienteneinwilligung.</li> <li>2. ≥18 Jahre; Patient:innen aus Japan/Taiwan ≥20 Jahre.</li> <li>3. Histologisch bestätigte Diagnose eines primären NSCLC, vorwiegend kein Plattenepithelkarzinom.</li> <li>4. Präoperative MRI- oder CT-Aufnahme des Gehirns. Falls nicht vorhanden, durfte die Aufnahme vor Randomisierung der Patient:innen nachgeholt werden.</li> <li>5. Patient:innen mit einer postoperativen Klassifizierung in die Stadien IB, II oder IIIA anhand pathologischer Kriterien. Die Stadieneinstufung erfolgte auf Basis der TNM-Klassifikation für Lungenkrebs der UICC/AJCC Version 7.</li> <li>6. Der Tumor weist eine der zwei häufigsten EGFR-TKI-sensitiven Mutationen (Ex19del, L858R) auf. Die Mutation kann allein oder in Kombination mit anderen Mutationen des EGFR-Gens auftreten, einschließlich der Mutation T790M. Die Testung auf mutationspositive EGFR-Varianten erfolgt in einem Zentrallabor.</li> <li>7. Vollständige operative Entfernung des primären NSCLC. Chirurgisches Grenzgewebe musste negativ auf Tumorgewebe getestet worden sein. Die Resektion konnte durch Thorakotomie oder Video-assoziierte Thorakoskopie erfolgen.</li> <li>8. Vollständige Erholung nach Operation und postoperativer Standardtherapie (falls zutreffend) zum Zeitpunkt der Randomisierung. Behandlungsbeginn frühestens vier Wochen nach Operation. Bei Patient:innen ohne adjuvante Chemotherapie durften zwischen Operation und Randomisierung höchstens zehn Wochen verstreichen, für Patient:innen mit adjuvanter Chemotherapie höchstens 26 Wochen. Folgende Kriterien mussten außerdem erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vollständige Wundheilung nach jeder Operation</li> <li>○ Für Patient:innen mit postoperativer platinbasierter Chemotherapie mussten zwischen der letzten Dosis der Chemotherapie bis zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens zwei, aber höchstens zehn Wochen verstreichen</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vollständige Genesung von allen Toxizitäten des CTCAE-Grades 1 durch vorangegangene Therapien zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung (Ausnahme Alopezie und Neuropathie Grad 2 induziert durch die platinbasierte Chemotherapie)</li> </ul> <p>9. WHO Performance Status 0 bis 1.</p> <p>10. Bereitschaft männlicher Patienten Barriere-Verhütungsmittel, d.h. Kondome, zu verwenden. Weibliche Patienten sollten nicht gestillt haben und vor der ersten Dosis der Studienmedikation einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen. Alternativ müssen weibliche Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ihre fehlende Gebärfähigkeit anhand folgender Kriterien nachweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Postmenopausal (≥50 Jahre und amenorrhöisch seit mindestens zwölf Monaten nach Einstellung aller exogenen Hormonbehandlungen)</li> <li>○ Frauen unter &lt;50 Jahren, die seit mindestens zwölf Monaten nach Einstellung exogener Hormonbehandlungen amenorrhöisch sind und LH- sowie FSH-Level im postmenopausalen Bereich aufweisen</li> <li>○ Nachweis einer irreversiblen operativen Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, aber keine Eileiterligatur</li> </ul> <p>11. Schriftliche Patienteneinwilligung für den Einschluss in optionale genetische Studien. Bei fehlender Einwilligung zur Teilnahme an explorativen oder genetischen Untersuchungen hat dies keine Auswirkung auf andere Aspekte der Studie.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorherige Randomisierung und Behandlung in der vorliegenden Studie.</li> <li>2. Jegliche der nachfolgenden Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Präoperative oder postoperative oder geplante Strahlentherapie der Lunge</li> <li>○ Präoperative (neoadjuvante) platinbasierte Chemotherapie oder andere Chemotherapien</li> <li>○ Jegliche vorherige Antikrebstherapie, einschließlich neuer (investigativer) Therapien, zur Behandlung des NSCLC, mit Ausnahme der postoperativen adjuvanten platinbasierten Chemotherapie</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorherige Behandlung mit neo-adjuvanten oder adjuvanten EGFR-TKI</li> <li>○ Größere chirurgische Eingriffe (einschließlich Eingriffe am Primärtumor, außer Platzierung eines vaskulären Zugangs) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Studienmedikation</li> <li>○ Einnahme von Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungspräparaten, von denen bekannt ist, dass sie CYP3A4 induzieren. Die Einnahme muss spätestens drei Wochen vor der ersten Studienmedikation beendet worden sein.</li> <li>○ Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von fünf Halbwertszeiten des Präparats oder seiner verwandten Komponenten, falls bekannt</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Patient:innen, die nur Segmentektomien oder Keilresektionen hatten</li> <li>4. Anamnese anderer bösartiger Tumore. Hiervon ausgeschlossen sind adäquat behandelte nicht-melanotischer Hautkrebs, kurativ behandelte in-situ-Krebs oder andere solide Tumore, die kurativ behandelt seit fünf Jahren nach Ende der Behandlung keine Anzeichen für eine Wiederkehr der Erkrankung zeigen und die nach Ansicht der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes auch kein erhebliches Risiko dafür darstellen</li> <li>5. Jegliche, zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung bestehende Toxizität, die aus einer früheren Therapie resultiert, mit CTCAE Grad &gt;1 (Ausnahme Alopezie und Neuropathie Grad 2 induziert durch die platinbasierte Chemotherapie)</li> <li>6. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die nach Meinung der Prüferin und des Prüfers eine Studienteilnahme unmöglich macht oder die Compliance gefährden würde, oder Evidenz einer aktiven Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV). Eine aktive Infektion umfasst jegliche Infektionen bei Patient:innen, die eine intravenöse antiinfektive Behandlung erhalten. Die aktive Hepatitis B-Infektion inkludiert mind. alle Patient:innen, die HbsAg-positiv sind (serologischer Nachweis). Eine Untersuchung auf chronische Erkrankungen ist dagegen nicht erforderlich.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das Prüfpräparat zu schlucken oder vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine adäquate Aufnahme von Osimertinib ausschließen</p> <p>8. Folgende kardiale Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mittleres QTc-Intervall &gt;470 ms berechnet aus drei EKG (korrigiert nach Friderica, QTcF)</li> <li>○ Jegliche klinisch auffälligen Herzrhythmus-, Überleitungs- oder Morphologiestörungen im Ruhe-EKG (z.B. vollständiger Linksschenkelblock, Herzblock zweiten oder dritten Grades)</li> <li>○ Jegliche Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder eines arrhythmischen Ereignisses erhöhen (z.B. Herzversagen, Hypokaliämie, kongenitales Long-QT-Syndrom, familiäre Vorgeschichte eines Long-QT-Syndroms oder unerklärlicher plötzlicher Tod eines erstgradigen Verwandten im Alter &lt;40 Jahre oder Begleitmedikationen, die für eine QT-Intervall-Verlängerung bekannt sind)</li> </ul> <p>9. Anamnese einer vorangegangenen ILD, medikamenteninduzierten ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven ILD</p> <p>10. Folgende inadäquate Knochenmarksreserve oder Organfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl &lt;1,5x10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ Thrombozyten &lt;100x10<sup>9</sup>/L</li> <li>○ Hämoglobin &lt;90 g/L</li> <li>○ Alaninaminotransferase &gt;2,5x des ULN</li> <li>○ Aspartataminotransferase &gt;2,5xULN</li> <li>○ Gesamtbilirubin &gt;1,5xULN oder &gt;3xULN bei Morbus Gilbert (unkonjugierte Hyperbilirubinämie)</li> <li>○ Kreatinin &gt;1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von &lt;50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault); Nachweis der Kreatinin-Clearance nur erforderlich, wenn Kreatinin &gt;1,5xULN</li> </ul> <p>11. Stillende Frauen</p> <p>12. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern (oder strukturverwandten Substanzen)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass die Patient:in die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält</p> <p>14. Involviert in die Planung und Durchführung der Studie (trifft sowohl auf Mitarbeiter:innen von AstraZeneca als auch Mitarbeiter:innen der Studienzentren zu)</p> <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation</li> <li>2. Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach Probennahme</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	185 Studienzentren in 24 Ländern: Australien (7), Belgien (1), Brasilien (6), China (26), Deutschland (10), Frankreich (4), Hong Kong (4), Israel (5), Italien (11), Japan (24), Kanada (1), Polen (6), Rumänien (2), Russland (15), Schweden (1), Spanien (13), Südkorea (8), Taiwan (9), Thailand (7), Türkei (6), Ukraine (2), Ungarn (2), USA (11), Vietnam (4).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Gruppe A: Osimertinib</b> Osimertinib (p.o.) 80 mg einmal täglich</p> <p><b>Gruppe B: Placebo</b> Placebo (p.o.) einmal täglich</p> <p>Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.</p>
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><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFS: Erhoben durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt. DFS war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Rezidiv oder bis zum Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben eines Rezidivs). Die Erhebungszeitpunkte sind 12, 24 und anschließend alle 24 Wochen bis 5 Jahre (d.h. 264 Wochen) nach Randomisierung definiert. Nach 5 Jahren erfolgt eine jährliche Untersuchung. Ein Rezidiv wird als lokal/regionär (Tumorbett, Hilum, mediastinale Lymphknoten) oder als Fernmetastase (über lokal/regionär hinaus) kategorisiert. Tritt ein Rezidiv</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erstmalig an einer Stelle auf, ist eine vollständige Neueinstufung erforderlich, um alle Rezidive pro CRF zu identifizieren. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse krankheitsfrei und am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zur Beurteilung eines Rezidivs zensiert.</p> <p>Wenn die Patient:in jedoch nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden versäumten Visiten ein Rezidivereignis hatte oder verstarb, wurde die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung des Rezidivs vor den beiden versäumten Visiten zensiert.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DFS-Rate:</b> Anteil lebender und krankheitsfreier Patient:innen zu den Analysezeitpunkten 6, 12 und 18 Monate sowie 2, 3, 4 und 5 Jahre nach Randomisierung</li> <li>• <b>OS:</b> OS war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache unabhängig davon, ob die Patient:in die Therapie unterbrochen oder eine andere Antikrebstherapie erhalten hat. Es werden die Module SURVIVE und DEATH des eCRF verwendet. Patient:innen mit unbekanntem Status wurden zensiert basierend auf dem letzten Datum, an dem sie noch lebten (aufgezeichnet im Modul SURVIVE des eCRF).</li> <li>• <b>OS-Rate:</b> Anteil lebender Patient:innen zu den Analysezeitpunkten 2, 3, 4 und 5 Jahre nach Randomisierung</li> <li>• <b>HRQoL:</b> Zeit ab Randomisierung bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung, (bestätigt in der nächstfolgenden Visite) oder bis zum Tod jedweder Ursache ohne klinisch bedeutsame Verschlechterung. Voraussetzung ist, dass der Tod innerhalb von zwei Visiten nach der letzten Visite, bei der die HRQoL ausgewertet werden konnte, auftritt. Die Erfassung ist unabhängig davon, ob der Patient die Therapie unterbrochen oder eine andere Antikrebstherapie vor Verschlechterung der Symptome erhalten hat.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des SF-36-Fragebogens (Version 2) zu den Zeitpunkten 12 Wochen und 24 Wochen und anschließend dann alle 24 Wochen nach Randomisierung (<math>\pm 7</math> Tage) bis zum Behandlungsende oder Behandlungsabbruch.</p> <p>Die primäre Analyse ist die Zeit bis zur Verschlechterung der aggregierten Summenscores PCS und MCS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnmetastasen (Post-hoc-Analyse): Zeit ab Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung mit Nachweis einer ZNS-Läsion oder bis zum Tod jedweder Ursache. Hirnmetastasen werden im CRF (z.B. DISREC) als Brain/ZNS bei Wiedererkrankung (ohne diejenigen, die als „andere ZNS“ zugeordnet werden) erfasst. Patient:innen ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung der Erkrankung zensiert.</li> <li>• PK: Plasmakonzentration von Osimertinib und dessen Metaboliten AZ5104 und AZ7550 vor Verabreichung sowie 0,5-1,5 h und 2-4 h nach Verabreichung von Osimertinib zu den Zeitpunkten 4, 24, 48 und 96 Wochen nach Randomisierung</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFST oder Tod: Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Tod. Patient:innen, von denen nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der Analyse eine erste Folgetherapie/-prozedur erhalten haben oder gestorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, d.h. bei der letzten Nachuntersuchung, bei der dies bestätigt wurde. Wenn Patient:innen die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der ersten Folgetherapie abgebrochen haben, werden diese Patient:innen zum frühesten ihrer letzten bekannten Lebens- und Abbruchdaten zensiert. Bei Patient:innen, die keine randomisierte Behandlung erhalten, wird das TFST als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten Therapie oder bis zum Tod berechnet.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="858 284 1390 1010"> <p>• TSST oder Tod: Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der Studienbehandlung oder bis zum Tod Alle Patient:innen, von denen nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der Analyse eine zweite Folgetherapie/-prozedur erhalten haben oder von denen nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der Analyse gestorben ist, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem sie keine erste Folgetherapie erhalten haben; d.h. bei der letzten Nachuntersuchung, bei der dies bestätigt wurde. Wenn Patient:innen die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der ersten Folgetherapie abgebrochen haben, werden diese Patient:innen zum frühesten ihrer letzten bekannten Lebens- und Abbruchdaten zensiert. Bei Patient:innen, die keine randomisierte Behandlung erhalten, wird das TFST als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten Therapie oder bis zum Tod berechnet.</p> </li> <li data-bbox="858 1025 1390 1509"> <p>• Art des Rezidivs (lokal/regionär oder Fernmetastasen): Erhoben durch die Prüffärztin und den Prüffarzt. Bei erster Dokumentation eines Rezidivs ist eine vollständige Neueinschätzung erforderlich, um alle Orte des Rezidivs per eCRF zu bestimmen. Ein lokales/regionäres Rezidiv wurde definiert als Rezidiv im Bereich des Tumorbettes, des Hilums oder der mediastinalen Lymphknoten. Fernmetastasen wurden definiert als Ausbreitung der Krankheit über das Tumorbett, das Hilum oder die mediastinalen Lymphknoten hinaus.</p> </li> <li data-bbox="858 1525 1390 1697"> <p>• Orte des Rezidivs: Erhoben durch die Prüffärztin und den Prüffarzt. Beim Wiederauftreten der Krankheit wurden alle Stellen, an denen ein NSCLC-Rezidiv auftrat, im eCRF erfasst.</p> </li> <li data-bbox="858 1713 1390 1883"> <p>• Art der Folgetherapie (Prozeduren, Radiotherapie und Antikrebsmedikamente): Erfassung der ersten (und zweiten) Folgetherapie nach Behandlungsarm sowie das Ansprechen auf die erste Folgetherapie nach Behandlungsarm (sofern verfügbar)</p> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS:</b> Erhoben durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt und definiert nach lokalem klinischen Standardvorgehen (objektiver radiologischer, symptomatischer oder anderer Verlauf); Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (nach Wiederauftreten der Erkrankung) oder Tod (jedweder Ursache beim Ausbleiben einer Krankheitsprogression des Rezidivs) Patient:innen, die am Leben sind und bei denen kein Krankheitsfortschritt beobachtet wurde, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, von dem bekannt ist, dass sie am Leben waren und kein Krankheitsfortschritt vorliegt; d.h. die Zensierung erfolgt zum spätesten Datum der Beurteilung des Krankheitsprogresses oder des Rezidivs, wenn der Patient kein Rezidiv, keinen Krankheitsprogress oder Tod erlitten hat. Wenn der Patient jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden versäumten Visiten eine Progression erfährt oder stirbt, wird der Patient zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression vor den beiden versäumten Visiten zensiert.</li> <li>• <b>Health Care Resource Module:</b> Ressourcennutzung im Gesundheitswesen zwischen den Visiten während des Behandlungszeitraums (ohne routinemäßige klinische Folgevisiten in Zusammenhang mit der Studie). Befragung und Erfassung durch das Studienzentrum zu jeder geplanten Visite während der Behandlungsphase; folgende Variablen wurden erfasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Geplante und ungeplante Krankenhausaufenthalte über die im Studienprotokoll vorgeschriebenen Visiten hinaus (einschließlich Ärztinnen- und Arztbesuche, Aufenthalte in der Notaufnahme, ambulante Eingriffe und Einweisungen)</li> <li>○ Primäres Anzeichen/Symptom der Patient:in</li> <li>○ Dauer des Krankenhausaufenthaltes</li> <li>○ Dauer des Aufenthaltes auf einer Intensivstation</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)</li> <li>• Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse</li> <li>• Vitalparameter, physische Untersuchung, Körpergewicht</li> <li>• Digitales EKG</li> <li>• LVEF</li> <li>• WHO-PS</li> <li>• Augenärztliche Untersuchung</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse werden während der gesamten Studie gesammelt, vom Datum der Patienteneinwilligung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. Unerwünschte Ereignisse, die innerhalb dieses Zeitraums auftraten, werden bis zum Abklingen nachbeobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mit dem IP oder dem Behandlungsprozess in Verbindung stehen könnten, werden gemäß den Standardvorgaben zur Patientensicherheit noch über diesen Zeitraum hinaus bis zum möglichen Wiederauftreten der Erkrankung dokumentiert. Die Kodierung erfolgt gemäß MedDRA (unter Verwendung der neuesten oder aktuellen MedDRA-Version) und die Einteilung in Schweregrade gemäß CTCAE Version 4.03.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der DFS-Rate und der OS-Rate als zusätzliche sekundäre Zielkriterien, um eine bessere Interpretation der Wirksamkeitsdaten zu erzielen.</li> <li>• Nach der Entblindung der Studie wurde für die Zwecke eines Reviews durch das IDMC (7. Treffen) das explorative Zielkriterium „Zeit bis zum Auftreten neuer Hirnmetastasen oder Tod“ ergänzt, um die EGFR-TKI-Behandlungsvorteile für Patient:innen mit ZNS-Rezidiv beurteilen zu können.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung erfolgte in Anlehnung an das primäre Zielkriterium DFS. Die Analyse des DFS sollte in zwei Stufen erfolgen, d.h. zunächst in einer Subpopulation, anschließend in der Gesamtpopulation. Hierfür wurden folgende Annahmen getroffen:</p> <p><b>Subpopulation (Stadium II-IIIa)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80% Power bei der Analyse des DFS beim Vorliegen von 247 Ereignissen in ca. 490 Patient:innen des Stadiums II-IIIa</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung des mittleren DFS von 40 auf 57 Monate (bei exponentieller Verteilung des DFS)</li> <li>• Statistisch signifikantes Ergebnis bei einem Signifikanzlevel von 5% (2-seitig) ab einem HR von 0,78</li> <li>• Ca. 700 Patient:innen insgesamt erforderlich</li> </ul> <p><b>Gesamtpopulation (inkl. Stadium IB)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testung, wenn die Analyse des DFS in der Subpopulation II-III A statistisch signifikant ist</li> <li>• ~90% Power bei der Analyse des DFS beim Vorliegen von 317 Ereignissen</li> <li>• Verbesserung des mittleren DFS von 46 auf 66 Monate (bei exponentieller Verteilung des DFS)</li> <li>• Statistisch signifikantes Ergebnis bei einem Signifikanzlevel von 4% (2-seitig) ab einem HR von 0,79 2-seitiges 4%-Signifikanzlevel bei einem HR von 0,79</li> <li>• Ca. 700 Patient:innen insgesamt erforderlich</li> </ul> <p>Aufgrund der Empfehlung des IDMC schnellstmöglich eine vollständige Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten durchzuführen, erfolgte die Analyse der Gesamtpopulation mit weniger Ereignissen als ursprünglich für die Primäranalyse geplant war. Folglich wurde auch das Verfahren des multiplen Testens für das primäre Zielkriterium DFS überarbeitet. Die aufgeführten statistischen Annahmen, die Grundlage zur Ermittlung der Fallzahlen waren, beziehen sich somit auf die veraltete SAP-Version (2.0). Änderungen im Verfahren des multiplen Testens, die in die neueste SAP-Version (4.0) aufgenommen worden sind, sind dem Item 3b zu entnehmen.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Primäranalyse</b></p> <p>Die Primäranalyse des DFS war geplant, wenn 247 Ereignisse (bei ca. 490 randomisierten Patient:innen des Stadiums II-IIA) vorliegen (entspricht etwa 50% Datenreife).</p> <p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Es wurden zwei Interimsanalysen durchgeführt, wovon die erste geplant und die zweite ungeplant war:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Futility-Analyse (Februar 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisabhängiger Datenschnitt, wenn mindestens 83 der etwa 490 randomisierten Patient:innen des Stadiums II-IIA ein Ereignis für DFS zeigen</li> <li>• Datenanalyse von 655 randomisierten Patient:innen</li> <li>• Das IDMC-6 empfahl, die Studie unverändert fortzusetzen.</li> <li>• Die Verblindung AstraZenecas hinsichtlich der Daten wurde zu diesem Zeitpunkt aufrechterhalten; AstraZeneca hat keine Ergebnisse der Analyse gesehen.</li> </ul> <p>Ad-hoc-Analyse (April 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenanalyse von 682 randomisierten Patient:innen</li> <li>• Das IDMC-7 empfahl eine schnellstmögliche vollständige Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, inkl. der Gesamtpopulation.</li> <li>• Die Verblindung der Patient:innen und Prüfärztinnen und Prüfärzte hinsichtlich der Behandlungszuweisung wurde zu diesem Zeitpunkt aufrechterhalten.</li> </ul> <p><b>Therapieabbruch</b></p> <p>Ein Therapieabbruch war aus folgenden Gründen möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entscheidung der Patient:in</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll</li> <li>• Behandlung wurde fehlerhaft begonnen</li> <li>• Wiederauftreten der Erkrankung</li> <li>• ILD</li> <li>• QTc-Verlängerung mit Anzeichen einer ernsten Arrhythmie (eine Wiederaufnahme der Therapie war nicht erlaubt)</li> <li>• Geplante Beendigung der 3-Jahres-Behandlung</li> </ul> <p><b>Studienabbruch</b></p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war bei persönlicher Entscheidung der Patient:in möglich. Der Patient wurde gefragt, ob er an der Überlebensnachbeobachtung teilnehmen möchte. Entsprechend wurde für das Zielkriterium OS „laufend“, „Studienabbruch“ oder „lost to follow-up“ vermerkt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nutzung eines IWRS/IVRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patient:innen in die Studienarme erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsstadium (IB vs. II vs. IIIA)</li> <li>• EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R)</li> <li>• Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Studienmedikament wurde mit einem eindeutigen Verpackungscode gekennzeichnet, welcher mit dem Randomisierungscode verknüpft war. Die Zuweisung der Behälter mit Studienmaterial zu jeder Patient:in erfolgte per IWRS/IVRS. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
<b>10</b>	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?	Die Aufnahme der Studienteilnehmer:innen erfolgte in den jeweiligen Studienzentren. Für die Aufteilung der Patient:innen in den jeweiligen Studienarm wurde ein IWRS/IVRS-System verwendet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet  Die aktiv wirksame Tablette sowie die Placebotablette unterschieden sich nicht im Aussehen und wurden in einer identischen Verpackung ausgegeben, um die Verblindung sicherzustellen.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen lagen in beiden Armen in Tablettenform vor. Die Gabe erfolgte jeweils einmal täglich. Die aktiv wirksame Tablette sowie die Placebotablette unterschieden sich nicht im Aussehen und wurden in einer identischen Verpackung ausgegeben, um die Verblindung sicherzustellen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Analysepopulationen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FAS: Definiert als alle randomisierten Patient:innen, die gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation analysiert wurden. Das FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen.</li> <li>• SAS: Definiert als alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer tatsächlichen Studienmedikation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pharmakokinetisches Analyseset:</b> Definiert als Patient:innen des SAS, die Osimertinib erhielten und für die mind. eine messbare PK-Konzentration zum relevanten Datum, Zeitpunkt und mit der relevanten Dosierung (inkl. Daten über mind. zwei vorangehende Tage) vorliegt.</li> </ul> <p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DFS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population sowohl für die Subpopulation mit Stadium II-III A als auch für die Gesamtpopulation inkl. IB</li> <li>○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (II vs. III A bzw. IB vs. II vs. III A), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) zur Generierung des p-Wertes; Verwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch Log-Rank-Teststatistik</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve inkl. Gesamtzahl der Ereignisse und medianes DFS (abgeleitet aus der Kaplan-Meier-Kurve mit zweiseitigem 95%-KI sowie 96%-KI)</li> <li>○ Weitere Untersuchung durch Sensitivitätsanalysen (Quantitative Interactions, Evaluation-Time Bias, Attrition Bias)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DFS-Rate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population</li> <li>○ Schätzungen der DFS-Rate zu 2, 3, 4 und 5 Jahren, abgeleitet von der Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>○ Anhand der Kaplan-Meier-Kurven sollte abgeschätzt werden, ob die Rezidivraten ein sichtbares Plateau erreichen; bei Auftreten eines Plateaus wird ein Modell erstellt, anhand dessen Schätzungen zur Heilung für jeden Behandlungsarm abgeleitet werden können</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population sowohl für die Subpopulation mit Stadium II-IIIa als auch für die Gesamtpopulation inkl. IB</li> <li>○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (II vs. IIIa bzw. IB vs. II vs. IIIa), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) zur Generierung des p-Wertes; Verwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur</li> <li>○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch Log-Rank-Teststatistik</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve inkl. Gesamtzahl der Ereignisse und medianes OS (abgeleitet aus der Kaplan-Meier-Kurve mit zweiseitigem 95%-KI sowie 96%-KI)</li> <li>○ Voraussetzung für die Analysen sind &gt;20 Todesfälle; falls diese nicht erreicht werden, werden die Ergebnisse deskriptiv zusammengefasst.</li> <li>○ Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier-Kurve pro Behandlungsarm</li> </ul> </li> <li>• OS-Rate <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population</li> <li>○ Schätzungen der OS-Rate zu 2, 3, 4 und 5 Jahren, abgeleitet von der Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>○ Analyse sowohl für die Subpopulation mit Stadium II-IIIa als auch für die Gesamtpopulation</li> <li>○ Die Raten werden für jeden Behandlungsarm von der Kaplan-Meier-Kurve des OS abgeleitet.</li> </ul> </li> <li>• HRQoL <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Darstellung der Einzelscores (je 8 Domänen) sowie der aggregierten Summscores PCS und MCS als Mittelwert und als Veränderung zur Baseline</li> <li>○ Kategorisierung der Einzelscores und der aggregierten Summscores in „verbessert“, „verschlechtert“ und „stabil“ anhand der Kriterien für einen minimalen klinisch relevanten Unterschied</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für die primäre Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung“ in den aggregierten Summenscores PCS und MCS wird das zweiseitige Signifikanzlevel von 5% zu gleichen Teilen auf beide Analysen aufgeteilt.</li> <li>○ In der Subpopulation mit Stadium II-III A wird die „Zeit bis zur Verschlechterung“ mittels Log Rank-Test, stratifiziert nach Stadium (II vs. III A), EGFR-Mutationsstatus (Ex19del vs. L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen) und Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) durchgeführt, unter Verwendung des Breslow-Ansatzes zur Bindungskorrektur.</li> <li>● Hirnmetastasen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse auf Basis der FAS-Population</li> <li>○ Analyse sowohl für die Subpopulation mit Stadium II-III A als auch für die Gesamtpopulation inkl. IB</li> <li>○ Darstellung des Anteils Patient:innen mit Hirnmetastasen nach Behandlungsarm; der Behandlungseffekt wird mittels HR und 95%-KI geschätzt; es wird keine Anpassung für multiples Testen vorgenommen.</li> </ul> </li> <li>● PK <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beschreibende Statistik: Geometrischer Mittelwert mit Standardabweichung auf einer log-transformierten Skala sowie arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung (untransformiert)</li> </ul> </li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Das DFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Geschlecht (männlich vs. weiblich)</li> <li>● Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)</li> <li>● Alter beim Screening (&lt;65 Jahre vs. ≥65 Jahre)</li> <li>● Stadium (IB vs. II vs. III A)</li> <li>● Adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)</li> <li>● Raucherstatus (jemals vs. niemals)</li> <li>● EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)</li> <li>● EGFR-Mutationstyp in ctDNA (Ex19del vs. L858R vs. unbekannt)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-EGFR-Mutationsstatus vor Beginn der Studienmedikation (positiv vs. Negativ vs. unbekannt)</li> </ul> <p>Der Behandlungseffekt wurde in jeder Subgruppe durch ein Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Ausgabe des HR und des 95%-KI untersucht. Das Cox-Modell wurde unter Verwendung von SAS<sup>®</sup> PROC PHREG mit der Efron-Methode zur Bindungskorrektur angepasst.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen (nur Datenschnitt 17.01.2020)</b></p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden zum DFS durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quantitative Interactions:</b> Untersuchung von quantitativen Interaktionen mittels eines globalen Interaktionstests. Dabei wird das Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Einschluss von Behandlung, der Kovariaten Abstammung, Stadium und Mutationsstatus sowie aller Kovariate-Behandlung-Interaktionsterme angepasst und mit einem Modell, welches die Interaktionsterme ausschließt, verglichen (zweiseitiges 10%-Signifikanzniveau). Wenn das angepasste Modell keine signifikante Verbesserung zeigt, wird daraus geschlossen, dass der Behandlungseffekt über alle Subgruppen hinweg konsistent ist. Bei statistischer Signifikanz werden Ursache und Art der Interaktion untersucht, indem die am wenigsten signifikanten Interaktionsterme nacheinander entfernt und alle neu hinzugekommenen signifikanten Interaktionen wieder einbezogen werden, bis ein endgültiges Modell erzielt wird, in dem alle eingeschlossenen Interaktionen signifikant und alle ausgeschlossenen Interaktionen nicht signifikant sind. Dieser Ansatz identifiziert die potenziell prädiktiven Faktoren, die unabhängig voneinander den Behandlungseffekt beeinflussen, und verhindert die Identifizierung mehrerer korrelierter Interaktionen.</li> <li>• <b>Evaluation-Time Bias:</b> Untersuchung einer möglichen Verzerrung der Bewertungszeit, die auftreten kann, wenn Scans nicht zu den im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkten durchgeführt werden. Hierzu wird der Mittelpunkt zwischen dem Zeitpunkt des Rezidivs und der vorherigen auswertbaren Bewertung mittels eines Log Rank-Test, stratifiziert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Stadium, EGFR-Mutationsstatus und Abstammung, analysiert.</p> <p>Bei Patient:innen, die ohne Rezidiv verstorben sind, wird das Todesdatum zur Ableitung der DFS-Zeit herangezogen. Patient:innen ohne Ereignisse (d.h. Patient:innen, die wegen DFS zensiert werden) werden zum Tag 1 zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attrition Bias: Untersuchung einer Verzerrung durch Studienabbrecher. Die primäre DFS-Analyse wird wiederholt, jedoch werden die tatsächlichen DFS-Zeiten und nicht die zensierten Zeiten von Patient:innen, die nach 2 oder mehr nicht auswertbaren Visiten rezidierten oder ohne Rezidiv verstarben, verwendet. Zusätzlich werden Patient:innen mit einer Folgetherapie vor der letzten auswertbaren Visite oder dem Rezidiv oder Tod vor der Folgetherapie zensiert. Die Zeit bis zur Zensierung wird in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, wobei der Zensierungsindikator der primären DFS-Analyse umgekehrt wird.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Osimertinib: n=339 Placebo: n=343</p> <p>b) Osimertinib: n=337 Placebo: n=343</p> <p>c) Osimertinib: n=233*/339 Placebo: n=237*/343</p> <p>*Für die Ad-hoc-Analyse des primären Zielkriteriums zum DCO 17.01.2020 sowie zum DCO 11.04.2022 wurde neben der Gesamtpopulation auch die Subpopulation in Stadium II-IIIa analysiert.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Datenschnitt DCO 17.01.2020</b></p> <p><u>A: Osimertinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2</li> <li>• Behandlungsabbruch (DCO 17.01.2020): n=92 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=30</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=36</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=0</li> <li>○ Rezidiv: n=24</li> <li>○ Andere Gründe: n=2</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>B: Placebo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=0</li> <li>• Behandlungsabbruch: n=174 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=9</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=10</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=3</li> <li>○ Rezidiv: n=148</li> <li>○ Andere Gründe: n=4</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Datenschnitt DCO 11.04.2022</b></p> <p><b><u>A: Osimertinib</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2</li> <li>• Behandlungsabbruch (DCO 11.04.2022): n=114 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=34</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=41</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=0</li> <li>○ Rezidiv: n=33</li> <li>○ Andere Gründe: n=6</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>B: Placebo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=0</li> <li>• Behandlungsabbruch: n=204 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=12</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=11</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=3</li> <li>○ Rezidiv: n=172</li> <li>○ Andere Gründe: n=6</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Datenschnitt DCO 27.01.2023</b></p> <p><b><u>A: Osimertinib</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=2</li> <li>• Behandlungsabbruch (DCO 27.01.2023): n=114 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=34</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=41</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=0</li> <li>○ Rezidiv: n=33</li> <li>○ Andere Gründe: n=6</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>B: Placebo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisiert, aber nicht behandelt: n=204</li> <li>• Behandlungsabbruch: n=0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patient:innenentscheidung: n=12</li> <li>○ Unerwünschtes Ereignis: n=11</li> <li>○ Schwerwiegende Protokollverletzung: n=3</li> <li>○ Rezidiv: n=172</li> <li>○ Andere Gründe: n=6</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme der/des ersten Patient:in: 21.10.2015 Letzte Visite der/des letzten Patient:in: nicht zutreffend, da Studie laufend Dauer der Nachbeobachtung: bis zum Tod oder Beendigung der Studie (Extended-OS-Analyse); DCO 17.01.2020, DCO 11.04.2022 und DCO 27.01.2023.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die ADAURA-Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

b: Die SAP-Version 3.0 wurde nach Entblindung der Studiendaten erstellt. Nach Austausch mit der Gesundheitsbehörde zum Verfahren des multiplen Testens wurde diese Version durch die Version 4.0 ersetzt. Damit werden Änderungen von Version 2.0 zu 3.0 den Amendments der Version 4.0 zugeordnet.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: CSP (4), CSP Addendum 1 (5), CSP Addendum 2 (6), SAP (7), SAP Addendum 1 (8), SAP Addendum 2 (9), CSR (10), CSR Addendum 1 (11) und CSR Addendum 2 (12)

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

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

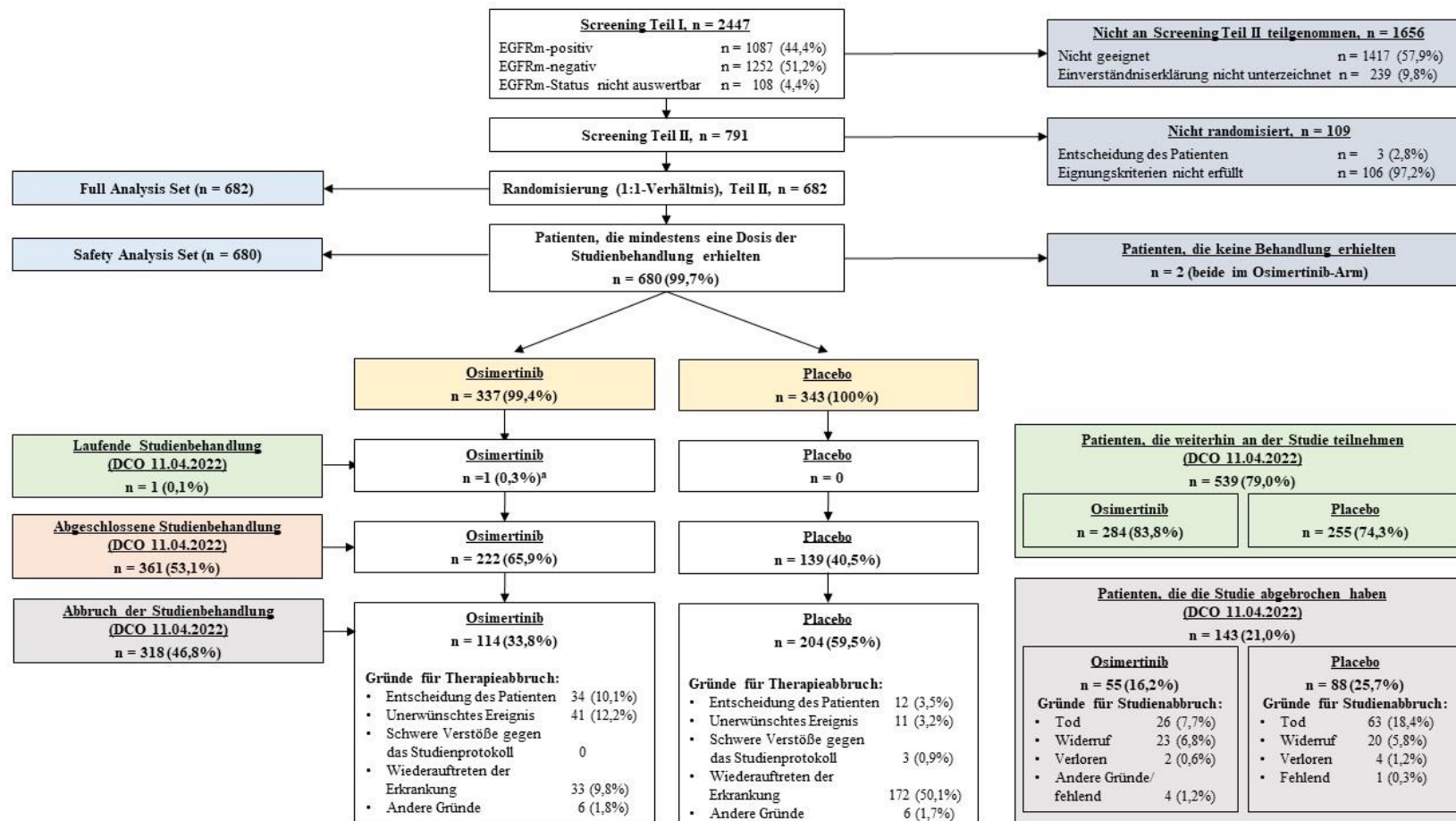


Abbildung 4-14: Patientenfluss der Studie ADAURA für den Datenschnitt 11.04.2022.

a: Ein:e Patient:in ist zum gegenwärtigen Datenschnitt als weiterhin die Studienmedikation erhaltend verzeichnet. Allerdings ist dies ein Fehler in der klinischen Datenbank (aufgrund partieller Datumsanrechnung). Der/die Patient:in brach 2019 vorzeitig auf eigenen Wunsch die Studienbehandlung ab.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (11)

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

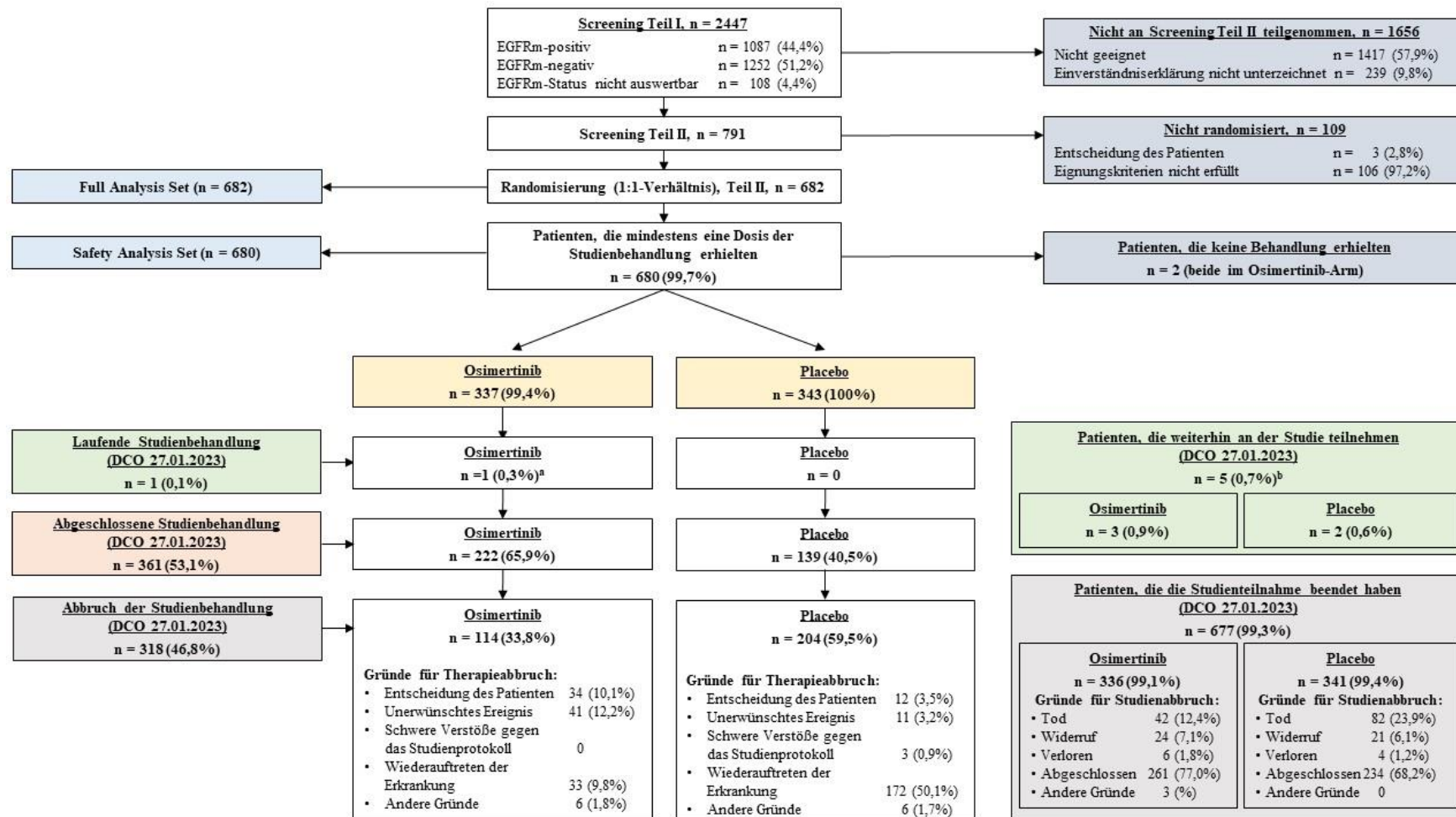


Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie ADAURA für den Datenschnitt 27.01.2023.

a: Ein:e Patient:in ist zum gegenwärtigen Datenschnitt als weiterhin die Studienmedikation erhaltend verzeichnet. Allerdings ist dies ein Fehler in der klinischen Datenbank (aufgrund partieller Datumsanrechnung). Der/die Patient:in brach 2019 vorzeitig auf eigenen Wunsch die Studienbehandlung ab.

b: Nach erneuter Prüfung wurde bestätigt, dass alle 5 Patient:innen die Studie beendet hatten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (12)

**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 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAURA

**Studie: ADAURA**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR (10-12)	A
CSP (4-6)	B
SAP (7, 9)	C
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

**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:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie ADAURA um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Patient:innen verblindet waren.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die behandelnden und weiterbehandelnden Personen verblindet waren.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

Es fand eine vorzeitige Auswertung des DFS aufgrund überwältigender Wirksamkeit die seitens des IDMC-7 empfohlen wurde (Datenschnitt 17.01.2020), um die Ergebnisse der Öffentlichkeit zu präsentieren, statt. Die finale Auswertung des DFS-Datenschnittes, welche der Wiedereinreichung dieses Dossiers zugrunde liegt (Datenschnitt 11.04.2022), war präspezifiziert.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Bei der Studie ADAURA handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IWRS/IVRS im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl Patient:innen als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Rezidive****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Behandelte Ärzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Es fand eine vorzeitige Auswertung des DFS aufgrund überwältigender Wirksamkeit statt, die seitens des IDMC-7 empfohlen wurde (Datenschnitt 17.01.2020), um die Ergebnisse der Öffentlichkeit zu präsentieren. Die finale Auswertung des DFS-Datenschnittes, welche der Wiedereinreichung dieses Dossiers zugrunde liegt (Datenschnitt 11.04.2022), war präspezifiziert.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C

---

Im Rahmen der Entblindung wurden bei der Erstellung der Datenzusammenfassungen Änderungen in den geplanten Analysen des SAP vorgenommen, um eine genaue Berichterstattung der Daten zu gewährleisten. Hierzu zählte die nachträgliche Zensierung von vier Patient:innen in der DFS-Analyse, da Nachweise einer Erkrankung zu Baseline vorlagen. Zur finalen DFS-Analyse wurde dies beibehalten. Dieses Vorgehen hat jedoch keinen Einfluss auf die Verzerrung.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Der Endpunkt Rezidive wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Trotz vorzeitigen Auslesens der Studie (Datenschnitt vom 17.01.2020) wird aufgrund des großen Wirksamkeitsunterschieds nicht von einer wesentlichen Verzerrung hierdurch ausgegangen. Der finale Datenschnitt vom 11.04.2022 zum DFS war zudem präspezifiziert. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Prüffärzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: SF-36****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Der Endpunkt SF-36 wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Behandelnde Ärzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

---

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es liegen keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als niedrig 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
  - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
  - Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
  - Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - 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:

---

---