

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	69
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	69
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	97
4.3.1.3.2 Morbidität: PFS – RCT.....	104

4.3.1.3.3	Morbidität: EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – RCT	108
4.3.1.3.3.1	Rücklaufquoten.....	110
4.3.1.3.3.2	Mittlere Veränderung	112
4.3.1.3.4	Morbidität: EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen – RCT	123
4.3.1.3.4.1	Rücklaufquoten.....	125
4.3.1.3.4.2	Mittlere Veränderung	128
4.3.1.3.5	Morbidität: EQ-5D VAS - RCT	140
4.3.1.3.5.1	Rücklaufquoten.....	142
4.3.1.3.5.2	Mittlere Veränderung	144
4.3.1.3.6	Morbidität: PGIS - RCT.....	146
4.3.1.3.6.1	Rücklaufquoten.....	148
4.3.1.3.6.2	Mittlere Veränderung	150
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen – RCT.....	152
4.3.1.3.7.1	Rücklaufquoten.....	153
4.3.1.3.7.2	Mittlere Veränderung	154
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse - RCT.....	162
4.3.1.3.8.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	164
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	169
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm	179
4.3.1.3.8.4	SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm... ..	181
4.3.1.3.8.5	UE von besonderem Interesse	183
4.3.1.3.8.6	Therapieabbrüche aufgrund von UE.....	186
4.3.1.3.9	Sicherheit: PRO-CTCAE - RCT	188
4.3.1.3.10	Subgruppenanalysen – RCT.....	204
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	279
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	280
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	280
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	283
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	283
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	283
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	283
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	284
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	284
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	285
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	286
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	286

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	286
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	286
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	288
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	292
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	305
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	306
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	306
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	306
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	306
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	307
4.6	Referenzliste.....	309
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		316
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		321
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		324
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		326
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		422
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		442

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2.....	25
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	39
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie FLAURA-2 (FAS/SAS)	50
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Studie FLAURA-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	100
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt PFS	104
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen.....	108

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-23: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen...	123
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS.....	140
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt PGIS	146
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-35 Rücklaufquoten für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	152
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse	162
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und bei $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	179
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	183
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt PRO-CTCAE.....	188
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-52 Rücklaufquoten für den Endpunkt PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt PRO-CTCAE – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppen.....	207
Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FLAURA-2	209
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	222
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	228
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	232
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 243	243
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 245	245
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 247	247
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	258
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	265
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	273

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	281
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	281
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	281
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	282
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	282
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	284
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	284
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	285
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	285
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	287
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2	294
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	305
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie FLAURA-2 (D5169C00001).....	422
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie FLAURA-2.....	443

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des behördlich angeforderten OS-Datenschnitts vom 08.01.2024 für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem bewerteten Arzneimittel.....	103
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	114
Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	115
Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	116
Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	117
Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	118
Abbildung 4-10: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	119
Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	120
Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	121
Abbildung 4-13: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	122
Abbildung 4-14: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a .	130

Abbildung 4-15: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	131
Abbildung 4-16: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	132
Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Armen oder Schultern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	133
Abbildung 4-18: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	134
Abbildung 4-19: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	135
Abbildung 4-20: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 –Wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	136
Abbildung 4-21: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	137
Abbildung 4-22: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	138
Abbildung 4-23: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	139
Abbildung 4-24: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EQ-5D-VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	145
Abbildung 4-25: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	151
Abbildung 4-26: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Physische Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	156
Abbildung 4-27: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Rollenfunktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	157

Abbildung 4-28: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Kognitive Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	158
Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Emotionale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	159
Abbildung 4-30: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Soziale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	160
Abbildung 4-31: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	161
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 4-36: Häufigkeit ausgewählter UE (Schweregrade 1-4) im zeitlichen Verlauf der Kombinationstherapie.	178
Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	195
Abbildung 4-38: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Übelkeit – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	196
Abbildung 4-39: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Erbrechen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	197
Abbildung 4-40: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Weicher oder wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	198
Abbildung 4-41: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Bauchschmerzen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	199

Abbildung 4-42: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	200
Abbildung 4-43: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	201
Abbildung 4-44: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Haarausfall – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	202
Abbildung 4-45: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	203
Abbildung 4-46: Patientenfluss der Studie FLAURA-2 für den Datenschnitt 03.04.2023....	441

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
C1D1	Erster Tag des ersten Zyklus
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cFAS	CNS Full Analysis Set
Chemo	Chemotherapie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CNS	Central Nervous System (Zentralnervensystem; ZNS)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
COVID-19	Corona virus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit 2019)
CR	Complete Response
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	circulating tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNA)
DCR	Disease control rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
eCRF	Electronic Case Report Form

Abkürzung	Bedeutung
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
EORTC QLQ	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
et al.	et alii, et aliae
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
Ex19del	Exon-19-Deletion
FAS	Full Analysis Set (Gesamtpopulation)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
ggf.	gegebenenfalls
GHS	Gesundheitsstatus
GI	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
HER2	Human epidermal growth factor receptor-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICF	Informed consent form
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ID	unzureichende Daten (insufficient data)

Abkürzung	Bedeutung
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
i.d.R.	in der Regel
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	inklusive
i.m.	Intramuskulär
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
IxRS	Interactive voice/web response system
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
LSI	Last subject in
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis
N	Anzahl analysierter Patientinnen und Patienten
NA	not applicable (nicht anwendbar)
NC	Nicht berechenbar (not calculable)
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial-Nummer
n.d.	nicht durchgeführt
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NOS	Non other specified
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
o.g.	oben genannt
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Objective response rate (Allgemeine Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Osi	Osimertinib
PAS	Pharmakokinetisches Analyseset
p.o.	Per os
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Second Progression-free survival (Zeit bis zum zweiten Progress)
PGIS	Patient global impression of severity
PK	Pharmakokinetik
PR	partial response
PRO	Patient-reported outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
Q3W	Alle drei Wochen
QoL	Quality of life (Lebensqualität)
QTcF	Friderica Corrected QT (frequenzkorrigierte QT nach Friderica)
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Absolute Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis set
SE	Standard Error (Standardfehler)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease
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
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TFST	Time to first subsequent therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSST	Time to second subsequent therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TTD	Time to deterioration (Zeit bis zur Verschlechterung)
TTDD	Time to definitive deterioration (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung)
UICC	Union for International Cancer Control
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operation
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolien
WHO	World Health Organization
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.

Fragestellung

Osimertinib ist in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zugelassen zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Osimertinib im o.g. Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen wird für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC der Stadien IIIB-IV mit EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 (Ex19del) oder L858R-Mutation, gemäß Anwendungsgebiet, bestimmt.

Analysepopulationen

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Daten zu folgenden Analysepopulationen betrachtet: der Gesamtpopulation (Full Analysis Set, FAS) und dem Safety Analysis Set (SAS). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten zur FAS (Gesamt-)/SAS (Sicherheits-) Population herangezogen.

Subgruppen

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensiviertere Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden zentralen Nervensystem (ZNS)-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Im Studienprotokoll wurde ein CNS Full Analysis Set (cFAS) a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10.

Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Osimertinib in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin. Die Auswahl von Cisplatin oder Carboplatin unterlag in der Studie FLAURA-2 dem/der Prüffärzt:in, und das Chemotherapieregime musste vor Randomisierung festgelegt werden (siehe Tabelle 4-10, Abschnitt 4.3.1.2). Die Behandlung erfolgte bis nach RECIST 1.1 eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, nicht tolerierbare Toxizitäten auftraten oder ein anderes Abbruchkriterium zutraf.

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fand am 25.05.2023 statt (Beratungsanforderung 2023-B-062). AstraZeneca ist aufgrund der eindrücklichen Überlebensdaten von Osimertinib in der Studie FLAURA (NCT02296125) sowie der Empfehlung der S3-Leitlinie der Auffassung, dass Osimertinib für Patient:innen mit Ex19del- und L858R-Mutation die alleinige zVT darstellt, insbesondere für Patient:innen im NSCLC Stadium IV, die den überwiegenden Teil der Studienpopulation abbilden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) C30 – Symptomskalen
- EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen
- European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- Patient's Global Impression of Symptom Severity (PGIS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
- Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome, PRO)-Allgemeine Terminologiekriterien UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche wurde die Studie FLAURA-2 (D5169C00001) 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 in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin 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 primären PFS-Analyse der Studie FLAURA-2 vom 03.04.2023 (aktuellster Datenschnitt für PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE) und des behördlich angeforderten OS-Datenschnittes vom 08.01.2024 (aktuellster Datenschnitt nur für OS) der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie FLAURA-2.

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 FLAURA-2 beschrieben (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des gemeinsamen Bundesausschuss (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 FLAURA-2 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 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 4.3.1.3.7).

Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Darüber hinaus erfolgt für die PRO-Endpunkte die Darstellung von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen, um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des gesamten Beobachtungszeitraums adäquat abbilden zu können, was in dieser Situation aufgrund des früheren Ausscheidens der Chemotherapiekomponenten aus dem Therapieregime und der damit verbundenen Beeinflussung der Lebensqualität von hoher Relevanz ist. Für die Analyse von kontinuierlichen Daten wurde die Differenz der mittleren Veränderung (MWD) des Scores im Vergleich zur Baseline dargestellt. 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 von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie erfolgt auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Zulassungsstudie FLAURA-2. Die Studie FLAURA-2 entspricht nach Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Absatz 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die Patient:innen aus der Studie FLAURA-2 können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Auf Grundlage der beschriebenen hinreichenden Vergleichbarkeit wesentlicher Patientencharakteristika zwischen der Studienpopulation und Patient:innen in Deutschland wird davon ausgegangen, dass die beobachteten klinischen Effekte der Studie FLAURA-2 auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten.

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse zur Gesamtpopulation (FAS-Population) und Sicherheitspopulation (SAS-Population) der Studie FLAURA-2, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüber- leben (OS) ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Mortalität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	100/279 (35,8)	NE [NE; NE]	126/278 (45,3)	36,7 [33,2; NE]	HR: 0,75 [0,57; 0,97] 0,0280	
Morbidität						
PFS ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	120/279 (43,0)	25,5 [24,7; NE]	166/278 (59,7)	16,7 [14,1; 21,3]	HR: 0,62 [0,49; 0,79] <0,0001	
EORTC QLQ-C30 – Symptom- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Fatigue	253	MW (SD): 29,60 (21,327)	253	MW (SD): 34,12 (26,733)	MWD: 4,40 [1,913; 6,892] 0,0006 Hedges'g: 0,31 [0,133; 0,484] 0,0006	
Übelkeit und Erbrechen	253	MW (SD): 6,19 (12,558)	253	MW (SD): 5,99 (14,858)	MWD: 2,40 [0,997; 3,800] 0,0008 Hedges'g: 0,30 [0,123; 0,474] 0,0008	
Appetitverlust	253	MW (SD): 20,95 (26,979)	253	MW (SD): 21,87 (29,628)	MWD: 5,04 [2,265; 7,810] 0,0004 Hedges'g: 0,32 [0,141; 0,492] 0,0004	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Verstopfung	253	MW (SD): 14,76 (23,042)	253	MW (SD): 14,49 (24,323)	MWD: 2,91 [0,674; 5,150] 0,0109 Hedges'g: 0,23 [0,052; 0,402] 0,0110	
Finanzielle Schwierig- keiten	253	MW (SD): 26,35 (28,936)	253	MW (SD): 27,27 (31,681)	MWD: 5,29 [2,012; 8,575] 0,0016 Hedges'g: 0,28 [0,106; 0,456] 0,0016	
EORTC QLQ-LC13 – Symptom- skalen ^{f,g}	Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline					
Husten	253	MW (SD): 32,41 (27,443)	251	MW (SD): 31,34 (28,605)	MWD: -2,62 [-4,937; -0,307] 0,0265 Hedges'g: -0,20 [-0,373; -0,023] 0,0267	
Wunder Mund	253	MW (SD): 3,82 (12,185)	251	MW (SD): 4,78 (14,733)	MWD: 2,38 [0,055; 4,713] 0,0448 Hedges'g: 0,18 [0,004; 0,354] 0,0450	
EQ 5D VAS ^g	246	MW (SD): 71,94 (18,257)	249	MW (SD): 71,28 (19,465)	MWD: -1,23 [-3,418; 0,964] 0,2717 Hedges'g: -0,10 [-0,275; 0,078] 0,2725	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
PGIS ^g	242	MW (SD): 1,58 (1,404)	248	MW (SD): 1,75 (1,474)	MWD: 0,09 [-0,056; 0,231] 0,2303 Hedges'g: 0,11 [-0,069; 0,286] 0,2310	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Funktions- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Gesundheits- bezogene Lebensqualität: Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	253	MW (SD): 78,66 (20,301)	253	MW (SD): 75,97 (23,065)	MWD: -2,71 [-4,941; -0,469] 0,0178 Hedges'g: -0,21 [-0,386; -0,036] 0,0180	
Kognitive Funktion	253	MW (SD): 85,64 (16,202)	253	MW (SD): 85,51 (19,884)	MWD: -2,32 [-4,314; -0,321] 0,0230 Hedges'g: -0,20 [-0,377; -0,028] 0,0231	
Soziale Funktion	253	MW (SD): 75,69 (23,496)	253	MW (SD): 74,18 (27,870)	MWD: -5,31 [-8,115; -2,511] 0,0002 Hedges'g: -0,33 [-0,506; -0,155] 0,0002	
Allgemeine Lebensqualität /Gesundheits- zustand	253	MW (SD): 65,91 (19,451)	253	MW (SD): 63,77 (21,564)	MWD: -2,47 [-4,691; -0,250] 0,0293 Hedges'g: -0,19 [-0,369; -0,019] 0,0294	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit						
	Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3) ^h	176/276 (63,8)	3,1 [2,7; 6,9]	75/275 (27,3)	NE [NE; NE]	HR: 3,32 [2,58; 4,27] <0,0001	Sicherheit: Nachteil gegenüber Osimertinib bedingt durch Chemotherapie ^h
Schwer- wiegende UE (SUE) ^h	104/276 (37,7)	NE [NE; NE]	53/275 (19,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,10 [1,53; 2,87] <0,0001	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE ^h	132/276 (47,8)	23,1 [12,7; NE]	17/275 (6,2)	NE [NE; NE]	HR: 6,01 [4,35; 8,31] <0,0001	
UE von besonderem Interesse ^{f,i}	UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad					
	Hämatologische Toxizitäten					
	197/276 (71,4)	2,1 [1,4; 2,4]	66/275 (24,0)	NE [NE; NE]	HR: 4,30 [3,35; 5,51] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	26/276 (9,4)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 2,31 [1,20; 4,45] 0,0120	
	UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)					
	Hämatologische Toxizitäten					
	122/276 (44,2)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 7,24 [5,13; 10,22] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	12/276 (4,3)	NE [NE; NE]	3/275 (1,1)	NE [NE; NE]	HR: 3,28 [1,19; 9,02] 0,0216	
	SUE von besonderem Interesse					
	Hämatologische Toxizitäten					
	23/276 (8,3)	NE [NE; NE]	1/275 (0,4)	NE [NE; NE]	HR: 6,47 [2,91; 14,41] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
4/276 (1,4)	NE [NE; NE]	0/275 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] 0,0455		

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
PRO- CTCAE ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
Übelkeit	213	MW (SD): 1,23 (0,499)	215	MW (SD): 1,24 (0,574)	MWD: 0,24 [0,165; 0,319] <0,0001 Hedges'g: 0,60 [0,404; 0,792] <0,0001	
Erbrechen	213	MW (SD): 1,05 (0,242)	215	MW (SD): 1,10 (0,429)	MWD: 0,06 [0,021; 0,107] 0,0035 Hedges'g: 0,28 [0,094; 0,474] 0,0035	

Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)).

Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS).

a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.

b: Anzahl analysierter Patient:innen bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.

d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.

e: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) zur Ermittlung des p-Wertes. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.

f: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.

g: 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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. Hedges'g=Standardisierte Mittelwertdifferenz.

h: Chemotherapie entspricht einer Kombination von Cisplatin/Carboplatin mit Pemetrexed.

i: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum behördlich angeforderten Datenschnitt vom 08.01.2024, dass die mediane Überlebenszeit nur im Osimertinib-Arm erreicht wurde (36,7 Monate [33,2; NE]). Im Osimertinib + Chemo-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 35,8% der Patient:innen im Vergleich zu 45,3% verstorben (Datenreife insgesamt 40,6%). Das Risiko zu versterben, wurde unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 25% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p=0,0280).

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war für Patient:innen mit ZNS-Metastasen das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 41% statistisch signifikant verringert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,87]; p=0,0075). Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (31 Monate [26,2; 36,7]) (siehe Anhang 4-G).

Die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zeigte in der Studie FLAURA-2 eine deutliche Verlängerung des Überlebens der Patient:innen und führt folglich zur Reduktion des Sterberisikos. Gemäß der Arzneimittelnutzenverordnung liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 vor, da eine Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird. Für die Nutzendimension **Mortalität** ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT *Osimertinib*.

Morbidität

PFS

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte zur primären PFS-Analyse vom 03.04.2023 (51,3% Datenreife) unter Behandlung mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 38% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,79]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 16,7 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 25,5 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von ca. 9 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht.

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ zeigte sich für Patient:innen mit ZNS-Metastasen ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,66]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 13,8 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 24,9 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von 11,1 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht (siehe Anhang 4-G).

Die positiven Ergebnisse lassen sich bei der Gesamtpopulation durch weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bestätigen. So wird beispielsweise eine Verlängerung der medianen Dauer des Ansprechens (Duration of Response (DoR)) im Osimertinib + Chemo-Arm auf 24,0 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten im Osimertinib-Arm gezeigt. Außerdem wurde im Osimertinib + Chemo-Arm mit 83,2% im Vergleich zu 75,5% eine erhöhte Allgemeine Ansprechrate (Objective Response Rate (ORR)) sowie mit 95,3% im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 93,9% eine erhöhte Krankheitskontrollrate beobachtet. Auch die mediane Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (time to first subsequent therapy (TFST) bzw. time to second subsequent therapy (TSST)) war mit 30,7 Monaten (TFST) und nicht erreichtem Median (TSST) im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 25,4 Monaten (TFST) und 33,2 Monaten (TSST) im Kontrollarm verlängert. Für das PFS2 wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,93]; p=0,0132). Im Median erlitten Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm nach 30,6 Monaten im Vergleich zu 27,8 Monaten im Osimertinib-Arm ein PFS2-Ereignis. In der Wirksamkeit unterstreichen diese Effekte somit die gezeigten Vorteile.

PRO-Endpunkte: Morbidität

Um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik anhand des gesamten Beobachtungszeitraums adäquat abbilden zu können, was aufgrund des früheren Ausscheidens der Chemotherapiekomponenten aus dem Therapieregime und der damit verbundenen Beeinflussung der Symptomatik von großer Relevanz für den Therapiekontext ist, wurden für die PRO-Endpunkte MMRM-Analysen durchgeführt.

EORTC QLQ-C30-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich zu den Items Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, jedoch ist dieser Unterschied unter Berücksichtigung des Hedges'g nicht von klinischer Relevanz, da die jeweiligen 95%-KI von Hedges'g nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen (siehe Abbildung 4-5, Abbildung 4-7, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-13).

EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen zeigten sich zu den Items Husten und wunder Mund statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten des Kontrollarms, welche jedoch, beurteilt anhand des Hedges'g, nicht klinisch relevant waren. Dies wird auch anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen verdeutlicht (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-20).

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigten sich im Durchschnitt über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Abbildung 4-24).

PGIS

Für den Endpunkt PGIS zeigten sich über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Osimertinib + Chemo-Behandlung und Osimertinib. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Abbildung 4-25).

Für die Nutzendimension **Morbidität** lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung durch die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Osimertinib* ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch im Rahmen der PRO-Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität).

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, ergab sich bei insgesamt vier der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dies betrifft die Items Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand.

Durch die Behandlung mit Osimertinib + Chemo treten keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Funktionsskalen auf. Somit ergibt sich für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** anhand des Endpunkts EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT *Osimertinib*.

Sicherheit

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 63,8% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 27,3% der Patient:innen. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,32 [2,58; 4,27]; $p < 0,0001$). Auch SUE wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 37,7% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 19,3% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 2,10 [1,53; 2,87]; $p < 0,0001$). Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden unter Osimertinib + Chemo häufiger beobachtet als unter Osimertinib (Osimertinib + Chemo: 47,8%; Osimertinib: 6,2%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 6,01 [4,35; 8,31]; $p < 0,0001$). Dabei war der überwiegende Anteil von Therapieabbrüchen auf Pemetrexed zurückzuführen. Es ist zu berücksichtigen, dass der Abbruch einer einzelnen Therapiekomponente bereits als Therapieabbruch gewertet wurde, die anderen Komponenten jedoch weitergegeben werden konnten.

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) unabhängig vom Schweregrad zeigten sich für die UE Hämatologische Toxizitäten (HR [95%-KI]: 4,30 [3,35; 5,51]; $p < 0,0001$) und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (HR [95%-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0120$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm. Auch innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse wurden die UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) beobachtet. Es zeigte sich für beide UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 7,24 [5,13; 10,22]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: 3,28 [1,19; 9,02]; $p = 0,0216$). Für die SUE von besonderem Interesse zeigten sich ebenfalls für die beiden UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Osimertinib + Chemo-Armes (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 6,47 [2,91; 14,41]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0455$).

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Die Ereignisraten der UE sind im Osimertinib + Chemo-Arm höher, was auf gut charakterisierte chemotherapiebedingte UE zurückzuführen ist. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen klingen diese UE meist im zeitlichen Verlauf der weiteren Therapie in Häufigkeit und Intensität ab (siehe Abbildung 4-36).

Die zu den UESI zählenden Hämatologischen Toxizitäten sind unter der Behandlung mit Osimertinib sowie unter Cis- bzw. Carboplatin und Pemetrexed bereits bekannt. Die dazu gehörigen hämatologischen bzw. gastrointestinalen Toxizitäten sind ebenfalls bekannte UE von Cis-/Carboplatin und Pemetrexed. Auch die UESI Kardiale Effekte werden in den Fachinformationen der Kombinationspartner gelistet.

PRO-CTCAE

Auch im Rahmen des PRO-CTCAE wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität). Für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigte sich zu dem Item Erbrechen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, der jedoch nicht klinisch relevant war. Für das Item Übelkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied sowie ein klinisch relevanter Unterschied, der auf die Chemotherapie zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9.1.2).

Für die Nutzendimension **Sicherheit** ergibt sich ein **Nachteil** gegenüber der zVT *Osimertinib*. Die Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen durch die Chemotherapie steht jedoch in Relation zu dem erhaltenen Wirksamkeitsvorteil, gezeigt anhand einer deutlichen Verbesserung des PFS, die sich in eine bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens übersetzt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt die Studie FLAURA-2 anhand direkt vergleichender Evidenz, dass die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R und Ex19del gegenüber der Standardtherapie und zVT *Osimertinib* überlegen ist. Hierbei stellt die Kombinationstherapie eine intensivierete Therapiealternative für Patient:innen mit Eignung für eine Chemotherapie und bei Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren dar.

Die Notwendigkeit einer intensivierten Erstlinientherapie ergibt sich aus den Beobachtungen, dass die meisten Patient:innen trotz erwiesener guter Effektivität mit eindeutigem OS-Vorteil von Osimertinib eine Krankheitsprogression erleiden. Dies kann auf eine Kombination aus intrinsischen und verschiedenen erworbenen Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, die insgesamt eine Herausforderung für die effektive Langzeitbehandlung dieser Patientenpopulation darstellen. Das Vorliegen von ZNS-Metastasen oder einer L858R-Substitutionsmutation gilt außerdem als Faktor, der sich negativ auf die Prognose auswirken kann.

Es besteht daher ein bislang hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels der Kombinationstherapie adressiert werden kann. Aufgrund der erhöhten Belastung einer Chemotherapie-basierten Kombinationstherapie ist diese intensivierete Erstlinientherapie neben der Standardtherapie mit Osimertinib i.d.R. jedoch nur für ein geeignetes Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand/guter individueller Konstitution unter Berücksichtigung von Kontraindikationen der einzelnen Kombinationspartner sinnvoll.

Die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zeigte in der Studie FLAURA-2 bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Datenschnitte eine beträchtliche Reduktion des Progressionsrisikos für die Gesamtpopulation, die sich in einen signifikanten Überlebensvorteil übersetzt.

Dieser Effekt konnte insbesondere bei der supportiv dargestellten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ gezeigt werden.

Durch die Kombination der Standardtherapie Osimertinib mit Chemotherapie treten keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf. Im EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum, der maßgeblich über die Dauer der Chemotherapie hinausging, keine statistisch signifikante Verschlechterung der patientenberichteten Symptome gezeigt werden. Ein langes progressionsfreies Überleben unter Erhalt des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen zeigt sich eindeutig, dass die Chemotherapie-spezifischen UE im zeitlichen Verlauf der Therapie in Häufigkeit und Intensität abnehmen (siehe Abbildung 4-36).

Gemäß dem bisherigen Therapiestandard erfolgt im Anschluss an eine Osimertinib-Monotherapie in der Erstlinie bisher i.d.R. eine chemotherapiebasierte Zweitlinienbehandlung. Durch die jetzt vorliegende Kombinationstherapie mit Osimertinib wird die Chemotherapie in die Erstlinie vorgezogen, was mit einer erhöhten Wirksamkeit und besseren Tolerierbarkeit im Vergleich zum Einsatz in der Zweitlinie einhergeht und sich insbesondere in der Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt. Zudem erhalten nicht alle Patient:innen eine Zweitlinientherapie, beispielsweise aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder weil sie vor Einleitung einer Zweitlinientherapie bereits verstorben sind.

Schlussfolgernd lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie der Verhinderung und Verzögerung der Krankheitsprogression durch die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Osimertinib* 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®) wird in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, angewendet (1).

Ziel des vorliegenden Moduls 4 ist die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie, bestehend aus Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT *Osimertinib* (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Der Zusatznutzen wird für erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC der Stadien IIIB-IV mit EGFR-Mutationen als Ex19del- oder L858R-Mutation, gemäß Anwendungsgebiet, bestimmt.

Analysepopulationen

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Daten zu folgenden Analysepopulationen betrachtet: dem FAS und dem Safety Analysis Set (SAS). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten zur FAS (Gesamt-)/SAS (Sicherheits-)-Population herangezogen.

Subgruppen

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Im Studienprotokoll wurde ein cFAS a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10. Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Osimertinib in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin. Die Auswahl von Cisplatin oder Carboplatin unterlag in der FLAURA-2 Studie dem/der Prüffarzt:in und das Chemotherapie-regime musste vor Randomisierung festgelegt werden (siehe Tabelle 4-10, Abschnitt 4.3.1.2). Die Behandlung erfolgte bis nach RECIST 1.1 eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, nicht tolerierbare Toxizitäten auftraten oder ein anderes Abbruchkriterium zutraf.

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch für die zVT fand am 25.05.2023 statt (Beratungsanforderung 2023-B-062) (2). AstraZeneca ist aufgrund der eindrucklichen Überlebensdaten von Osimertinib in der Studie FLAURA (NCT02296125) sowie der Empfehlung der S3-Leitlinie der Auffassung, dass Osimertinib für Patient:innen mit Ex19del- und L858R-Mutation die alleinige zVT darstellt, insbesondere für Patient:innen im NSCLC Stadium IV, die den überwiegenden Teil der Studienpopulation abbilden (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1, (3-5)).

Patientenrelevante Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt in allen Nutzendimensionen anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte.

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen
- EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen
- EQ-5D VAS
- PGIS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Sicherheit

- UE nach MedDRA
- PRO-CTCAE

Studientypen

Die Nutzenbewertung von Osimertinib erfolgt auf Basis von RCT. Mit der Studie FLAURA-2 stand für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie somit eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie zur Verfügung.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Erwachsene Patient:innen mit einem fortgeschrittenen NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen (Erstlinienbehandlung)	Studienpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entspricht
Intervention	Osimertinib gemäß Fachinformation, in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed und Cisplatin <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed und Carboplatin 	Keine Therapie mit Osimertinib in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed und Cisplatin <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed und Carboplatin
Vergleichstherapie	Osimertinib	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte aus einer der genannten Kategorien
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikationstyp^a	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache 	<ul style="list-style-type: none"> • Reviews • Nachrichtenartikel • Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse oder laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse • In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
<p>a: 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 16.05.2024 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 (6). 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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, clinicaltrialsregister.eu (EU-CTR), dem Suchportal der WHO ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Suchportal des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 16.05.2024). 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 –ergebnissen¹. 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.

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

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: 16.05.2024). 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 und, 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 FLAURA-2 erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F). Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR miteinander verglichen (7-9).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben von G-BA und IQWiG (10, 11). 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (7-9). Die Beschreibung erfolgte anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und ist inklusive der Darstellung des Patientenflusses des für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnittes der primären PFS-Analyse vom 03.04.2023 in Anhang 4-E hinterlegt. Für den behördlich angeforderten OS-Datenschnitt vom 08.01.2024 liegt kein angepasster Patientenfluss vor, dieser entspricht der primären PFS-Analyse vom 03.04.2023.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bildet die Studie FLAURA-2. Diese wurde herangezogen, um den Zusatznutzen für Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie im Vergleich zur zVT Osimertinib als Monotherapie zu bestimmen.

Analysepopulationen

FAS

Die FAS-Population umfasste 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.

Die Daten zur FAS-Population (Gesamtpopulation) werden seitens AstraZeneca zur Ableitung des Zusatznutzens für die Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

SAS

Die SAS-Population bestand aus allen randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Sicherheitsdaten wurden nicht formell analysiert, sondern deskriptiv nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst (z.B. wurde ein/e Patient:in, der/die auf Osimertinib + Chemo randomisiert wurde, aber nur Osimertinib erhielt, unter dem Osimertinib-Monotherapie-Arm zusammengefasst).

Die Daten zur SAS-Population (Sicherheitspopulation) werden seitens AstraZeneca zur Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitsdaten herangezogen.

cFAS

Die cFAS ist eine Teilmenge der FAS-Population. Sie umfasst alle Patient:innen, die im Screening-/Baseline-Zeitraum einen Hirnscan durchführen ließen, deren Scan zur Überprüfung an das ZNS Blinded Independent Central Review (BICR) geschickt wurde und die bei dieser Überprüfung als Patient:innen mit einer nicht messbaren und/oder messbaren Hirnerkrankung bei Baseline identifiziert wurden (d.h. es wurde mindestens eine nicht messbare und/oder eine messbare Hirnläsion bei Baseline festgestellt) (9).

Subgruppen

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Im Studienprotokoll wurde ein cFAS a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10.

Im Vergleich zur FAS übermittelt die cFAS die Daten an das BICR, nicht an den Prüfarzt. Außerdem wurde die Erhebung gemäß BICR für das cFAS nur bis zur primären PFS Analyse durchgeführt (Datenschnitt 03.04.2023). Hierdurch kommt es zu einem Ungleichgewicht bzgl. der tatsächlich berichteten bzw. aufgetretenen Ereignisraten gegenüber der Gesamtpopulation. Ersichtlich wird dies anhand vergrößerter KI und verringerter Ereignisraten. Schlussfolgernd führt dies zu einer deutlich verminderten statistischen Belastbarkeit. Da aus Sicht von AstraZeneca diese Daten somit mit Limitationen behaftet sind, wird zur Betrachtung der Patient:innen mit vorliegenden ZNS-Metastasen auf die Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ zurückgegriffen. Diese Daten wurden durch BICR und Prüfarzt evaluiert und über den primären Datenschnitt hinaus erhoben, sodass sie gegenüber den Daten zur ITT-Population vergleichbarer sind. Die Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ bildet ebenso wie das cFAS die Patient:innen mit ZNS-Metastasen zum Studienstart ab, die wahrscheinlich besonders von einer Therapieintensivierung profitieren können. Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1).

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistischen Maße der Patientencharakteristika für die Gesamt- und Sicherheitspopulation (FAS/SAS) der Studie FLAURA-2 dargestellt (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie FLAURA-2 (FAS/SAS)

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
Demografische Angaben	
Alter (Jahre) ^a	Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Altersgruppe (Jahre) ^a <50 ≥50 bis <65 ≥65 bis <75 ≥75	N (%)
Geschlecht Männlich Weiblich	N (%)
Abstammung gem. Stratifikationsfaktoren Asiatisch/Chinesisch Asiatisch/Nicht-Chinesisch Nicht-Asiatisch	N (%)
Abstammung Asiatisch Weiß Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas Schwarz oder Afrikanisch Andere	N (%)

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
Ethnie Asiatisch (nicht spezifiziert) Chinesisch Andere Fehlend	N (%)
Body Mass Index (kg/m ²)	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Raucherstatus Nie geraucht Raucher Aktiver Raucher Ehemaliger Raucher	N (%)
Krankheitscharakteristika	
WHO PS 0 1 2 ^b	N (%)
Krankheitsstadium bei Diagnose, UICC Edition 8 IIIB IIIC IVA IVB	N (%)
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn Metastasiert ^c Lokal fortgeschritten ^d	N (%)
Histologischer Typ Adenokarzinom ^e Karzinom, adenosquamös Andere	N (%)
Anzahl der Patienten mit Metastasen (nach Lokalisation) CNS Leber Lunge/Pleura Lymphknoten Knochen und Bewegungsapparat Extrathorakal Andere	N (%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Dosis (Monate)	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
Tumgröße der Zielläsion bei Baseline (mm) ^f	N, Mittelwert (SD), Median (Min, Max)
EGFR-Mutationstyp	N (%)

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
Zentralisierter Test Ex19del L858R EGFRm unbekannt/nicht nachgewiesen	
Lokaler Test Ex19del L858R Ex19del UND L858R EGFRm nicht nachgewiesen	
<p>a: Alter zu Studienbeginn b: Ein/eine Patient:in wies einen WHO PS von 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung auf. Vor Gabe der Studienmedikation, d.h. an C1D1 (Baseline) hatte dieser/diese Patient:in einen WHO PS von 2. c: Metastasierende Erkrankung – der/die Patient:in weist einen beliebigen Ort der metastasierenden Erkrankung auf. d: Lokal fortgeschritten – der/die Patient:in hat nur lokal fortgeschrittene Krankheitsherde. e: Stellt eine Kombination der folgenden Adenokarzinomkategorien dar: NOS, azinär, papillär, bronchiolo-alveolär und solide mit Schleimbildung f: Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen bei Studienbeginn. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

- OS

Morbidität

- PFS
- EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen
- EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen
- EQ-5D VAS
- PGIS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

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 ≥ 3)
 - schwerwiegend
- Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Gesamt
 - nach SOC und PT (deskriptive Darstellung)
- PRO-CTCAE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie FLAURA-2 wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob die Patient:innen die Behandlung mit der randomisierten Therapie abgebrochen oder eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben (d.h. Datum des Todes oder der Zensierung - Datum der Randomisierung + 1). 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 (9). Die Interpretation des Endpunktes OS ist objektiv durchführbar und die Validität des Endpunktes ist gegeben.

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 (10).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie FLAURA-2 wird das progressionsfreie Überleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zum Datum der objektiven Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen in Abwesenheit von Progression), unabhängig davon, ob die Patient:innen die Studienbehandlung abgebrochen oder eine andere Krebstherapie vor der Krankheitsprogression erhalten haben (8, 9).

Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht fortgeschritten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungsdatums nach ihrer letzten auswertbaren Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien (Version 1.1.)-Bewertung (mit den Ergebnissen CR, PR, SD, PD) zensiert. Wenn der/die Patient:in jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr konsekutiven verpassten Visiten in Folge fortschritt oder starb, wurde der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST 1.1-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert (Anmerkung: Eine fehlende Visite gilt nicht als versäumte Visite). Wenn der/die Patient:in keine auswertbaren Visiten oder keine auswertbaren RECIST 1.1-Daten zur Baseline aufwies, wurde der/die Patient:in am ersten Tag der Studie zensiert. Verstarben die Patient:innen innerhalb von zwei geplanten RECIST-Bewertungen zu Baseline (12 Wochen plus 1 Woche für eine späte Bewertung innerhalb der Visiten von Randomisierung oder ersten Dosis für den Safety-Run-In), wurde in diesem Fall das Datum des Todes als Ereignis gewertet (9).

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren und deren Bewertung anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1.) seitens der Prüfer:innen. Das PFS ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und erfasst das Fortschreiten der Tumorerkrankung. Das PFS wird häufig als primärer Endpunkt in onkologischen Studien verwendet (12). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das PFS als klinischen und patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht (13, 14). Durch dieses Vorgehen ist eine hinreichende Vergleichbarkeit der Zentren gewährleistet und die Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Eine Verlängerung des PFS wird von der EMA generell als Nutzen für Patient:innen angesehen (15). Im Rahmen der Guideline Revision von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Scientific Advisory Group, SAG) wird eine Verbesserung des PFS als ein klinisch und patientenrelevanter Endpunkt per se angesehen (16), da das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik sowie einer Folgetherapie, für Patient:innen mit fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC von unmittelbar großer Relevanz ist. Eine nachgeschaltete Chemotherapie, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist beispielsweise für ein Patientenkollektiv mit verschlechtertem Allgemeinzustand aufgrund der Belastung der Krankheitsprogression, zusätzlicher fortschreitender Komorbiditäten und ggf. hohem Alter, nicht mehr tolerierbar. Ein bereits in einem frühen Therapiestadium verlängertes PFS ist somit gleichbedeutend mit einer längeren Krankheits- und Symptomkontrolle. Zusammenfassend stellt der Endpunkt PFS somit einen wichtigen, patientenrelevanten Endpunkt dar.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen, Einzelsymptome und der Score zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7, 9). In der FLAURA-2 Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, welche die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen.

Zur Erhebung der Symptomatik dienten drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten (7, 9). Die Patient:innen sollten beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden (7, 9).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und ist unter anderem auch für das Lungenkarzinom validiert (17-19). Der EORTC QLQC30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (20, 21).

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patient:innen direkt wahrgenommen, sie belasten die Patient:innen auf physischer und psychischer Ebene und bedeuten somit eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der Alltagsfunktion und damit einhergehend der Lebensqualität. Die Verminderung von Symptomen durch eine therapeutische Maßnahme stellt damit den direkten klinischen Nutzen aus Perspektive der Patient:innen dar. Die Krankheitssymptomatik ist folglich gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein lungenkrebspezifisches Modul des EORTC-Fragebogens, das 13 Fragen zur Bewertung von Lungenkrebsymptomen (Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und ortsspezifische Schmerzen), behandlungsbedingten Symptomen (Mundgeruch, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie) und Schmerzmedikation umfasst.

Mit Ausnahme einer mehrstufigen Skala für Dyspnoe handelt es sich um Einzelwerte (7, 9). Die Skala für Dyspnoe wurde nur verwendet, wenn alle drei Items ausgewertet wurden, ansonsten wurden die Items als Einzelitems behandelt (7). Die Patient:innen sollten beim Ausfüllen der Fragen ihren Gesundheitszustand bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik (7, 9).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline dargestellt.

Der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen wurde wöchentlich (± 1 Tag), beginnend ab C1D1 bis Tag 57 erhoben. Ab Tag 64 wurde der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen alle 3 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Der EORTC QLQ-LC13 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und seitens IQWiG bzw. G-BA akzeptiert (23-25).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

EQ-5D VAS

Operationalisierung und Validität

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten. Die erste Komponente ist ein deskriptiver Part, welcher aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Ängste/Depressionen besteht. Die zweite Komponente ist die visuelle Analogskala (VAS). Bei der VAS handelt es sich um eine vertikale Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstufen (7, 9).

Im Dossier werden nur die Ergebnisse der EQ-5D VAS dargestellt. Die Darstellung erfolgt als Veränderung zur Baseline.

Der EQ-5D VAS wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der EQ-5D VAS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes, standardisiertes Messinstrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Er wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQuol entwickelt (26) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (27, 28). In der Vergangenheit wurde der EQ-5D VAS bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatient:innen (29-32) sowie speziell bei Patient:innen mit Lungenkarzinom eingesetzt (33). Zudem wurde der EQ-5D VAS bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert (21, 34, 35).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

PGIS

Operationalisierung und Validität

Der PGIS wurde in der Studie FLAURA-2 zur Bewertung der Symptomatik der Patient:innen herangezogen und ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Patient:innen eingesetzt wird. Der PGIS wurde von den Patient:innen selbst ausgefüllt. Die Beurteilung der Krankheitsschwere erfolgte hierbei auf einer Item-Skala von „0“ (keine Symptome) bis „5“ (sehr schwere Symptome).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline dargestellt.

Der PGIS wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der PGIS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Der PGIS ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens. Beim PGIS handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument (36-39), welcher vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert wurde (40, 41).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (22).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen

Operationalisierung und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein valides und zuverlässiges Messinstrument welches indikationsübergreifend eingesetzt wird. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome, die Funktionalität und den Gesundheitszustand von Patient:innen zu untersuchen (7, 9). In der FLAURA-2 Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zum globalen Gesundheitsstatus (7, 9). Die Patient:innen sollten beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wurde ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen (7, 9).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und ist unter anderem auch für das Lungenkarzinom validiert (17-19). Der EORTC QLQC30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (20, 21).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3AM-NutzenV patientenrelevant (22).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Ein UE wurde in der Studie FLAURA-2 definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes nach der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein UE konnte ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. abnormale Laborbefunde), Symptom (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand (7).

In der Studie FLAURA-2 wurden UE nach international anerkannten Standards der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erfasst. Die Kodierung des Datenschnittes vom 03.04.2023 erfolgte gemäß MedDRA (Version 25.1) (8) und für die Einteilung in Schweregrade wurden die CTCAE (Version 5.0) (7) herangezogen. Die Erhebung der UE erfolgte vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung über den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich des 28-tägigen Follow-up Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) (7, 9).

In diesem Dossier werden folgende 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 ≥ 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 4.3.1.3.8.2 bis Abschnitt 4.3.1.3.8.4 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 konnte und mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllte (7):

- Führt zum Tod
- Ist sofort lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit
- Ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den/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 und Pneumonitis
- Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)
- Hämatologische Toxizitäten

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, organisierte Lungenentzündung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose. Für das UE von besonderem Interesse Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) wurde gemäß MedDRA SMQs zwischen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie unterschieden (8).

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 25.1) (8) sowie nach CTCAE-Graden (Version 5.0) (7) zusammengefasst. 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 (42, 43). 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 (10, 11, 22).

PRO-CTCAE

Operationalisierung und Validität

Der Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®) wurde vom National Cancer Institute (NCI) entwickelt. Bis heute wurden 78 Symptome des PRO-CTCAE (Version 4.0) identifiziert, die für die Angaben der Patient:innen geeignet sind, aber nicht alle Items werden in jeder Studie erhoben. Die Antwortmöglichkeiten variieren in Häufigkeit, Schweregrad und Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten. Für die Studie FLAURA-2 wurden die folgenden neun Symptome als relevant angesehen: Wunden im Mund oder Rachen, Übelkeit, Erbrechen, loser oder wässriger Stuhlgang, Schmerzen im Unterleib, Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang, trockene Haut, Haarausfall und Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen.

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Veränderung zur Baseline dargestellt.

Der PRO-CTCAE wurde wöchentlich (± 1 Tag), beginnend ab C1D1 bis Tag 57 erhoben. Ab Tag 64 wurde der PRO-CTCAE alle 3 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.

Der PRO-CTCAE wurde im Hinblick auf Konstruktvalidität, Test-Re-Test-Reliabilität und Item-Response getestet und validiert (44). Es wurden UE ausgewählt, welche als relevant für die Studie, die Krebsart und die Krebsbehandlung eingeschätzt wurden. Außerdem wurde der PRO-CTCAE nur in Ländern durchgeführt, in denen eine sprachlich validierte Version existierte.

Patientenrelevanz

Der PRO-CTCAE-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter symptomatischer UE und erlaubt die Bewertung der symptomatischen Toxizität bei Patient:innen mit Krebserkrankungen in klinischen onkologischen Studien (44-46).

Der Fragebogen stellt eine Ergänzung zum CTCAE-Klassifizierungssystem dar, welches zur standardisierten Einordnung von Nebenwirkungen in der Onkologie genutzt wird (45).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

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 FLAURA-2 waren die folgenden, präspezifizierten Subgruppen nur für das PFS definiert (7, 9):

- Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Methode zur Gewebetestung (zentral vs. lokal)
- WHO PS (0 vs. 1)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®]-Test (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)
- Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- ZNS-Metastasen zur Baseline (ja vs. nein)
- Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation (zentral bestätigte EGFR-Mutation in Gewebe oder ctDNA vs. keine zentrale Bestätigung)
- Alter bei Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Im vorliegenden Dossier werden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte die oben beschriebenen, präspezifizierten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht. Darüber hinaus wurde die folgende Subgruppe für alle patientenrelevanten Endpunkte post hoc berechnet:

- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)

Eine mögliche Effektmodifikation wird mittels Interaktionstest bewertet. Detailergebnisse für Subgruppen, deren Interaktionstest mit einem p-Wert <0,05 (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte zeigen, sind in Abschnitt 4.3.1.3.10 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.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades) (47-50). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

¹³ 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.

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

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

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.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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
FLAURA-2 (D5169C00001, NCT04035486)	ja	ja	laufend	15.05.2020 bis heute <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Interim-Futility Analyse (IDMC)^b: 22.09.2021 ○ primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 ○ OS-Datenschnitt^c: 08.01.2024 	Osimertinib + Chemo ^a Osimertinib
<p>a: Osimertinib + Chemo (Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin oder in Kombination mit Pemetrexed+ Carboplatin für vier Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Osimertinib + Pemetrexed).</p> <p>b: Eine präspezifizierte Interimsanalyse zur Bewertung der Futility war zum Zeitpunkt von 83 PFS-Ereignissen geplant. Sie wurde vom IDMC durchgeführt, um zu prüfen, ob die Studie fortgesetzt werden sollte. Das Ergebnis der Futility Analyse war positiv, sodass die Studie ohne Vorbehalte fortgesetzt wurde. Es liegen keine Erkenntnisse daraus vor, die nicht auch aus dem aktuelleren, primären Datenschnitt generiert werden konnten, weswegen keine Darstellung der Daten der Futility Analyse vom 22.09.2021 erfolgt.</p> <p>c: Es handelt sich hierbei um einen behördlich angeforderten Datenschnitt zum OS.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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: 16.05.2024

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.

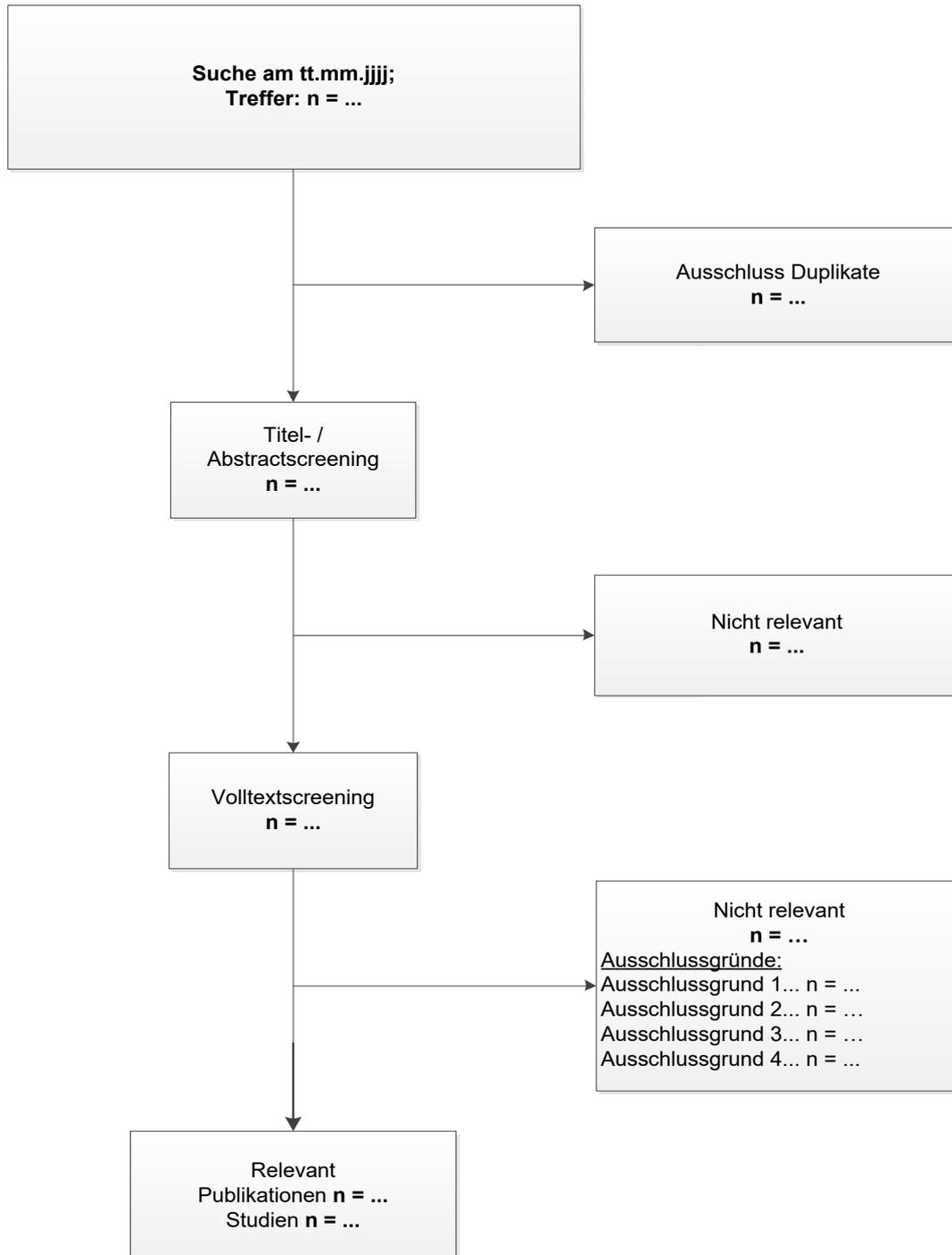


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

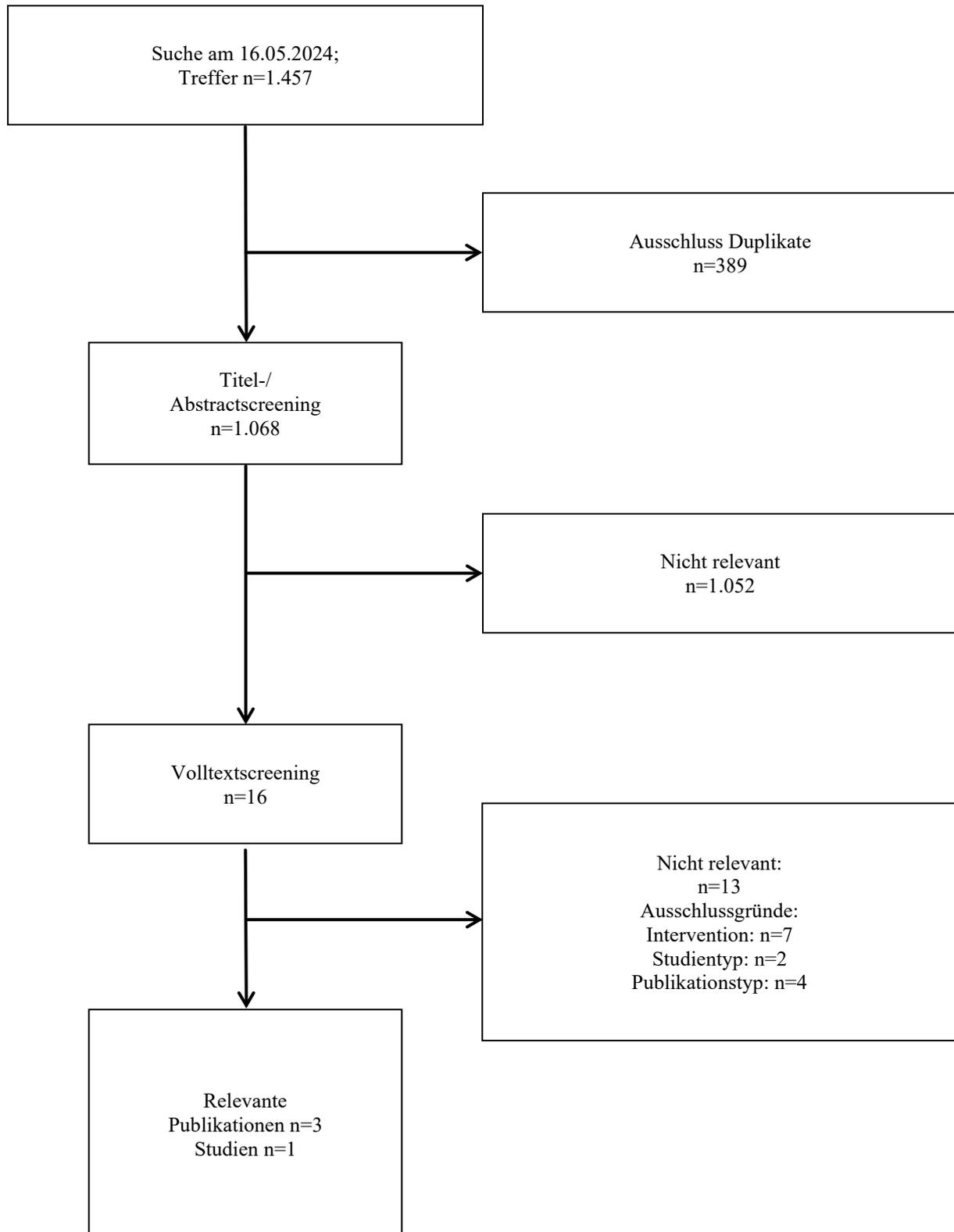


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 16 Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Davon wurden 3 Publikationen zu einer randomisierten und kontrollierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

- *Planchard et al.* Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021;6(5):100271
- *Planchard et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(21):1935-1948
- *Janne et al.* CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Mar 1;42(7):808-820.

Bei allen handelt es sich um die Publikationen zur Studie FLAURA-2 (D5169C00001).

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FLAURA-2	ClinicalTrials.gov: NCT04035486 (51) EU-CTR: 2019-000650-61 (52) WHO-ICTRP: PER-025-20 (53) CTRI/2020/06/025980 (54) NCT04035486 (55) JPRN-jRCT1080224820 (56) EUCTR2019-000650-61- GB (57)	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. 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: 16.05.2024

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 ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 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: 16.05.2024

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 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
FLAURA-2 (D5169C00001, NCT04035486)	ja	ja	nein	ja (8)	ja (51-56)	ja (58-60)
<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>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, doppelblind/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
FLAURA-2 ^a (D5169C00001, NCT04035486)	Randomisierte, offene, sponsor- verblindete, kontrollierte Phase III-Studie	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortge- schrittenem oder metastasiertem EGFRm (Ex19del und/oder L858R) NSCLC oder rezidivierender NSCLC, die noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.	<u>Arm A:</u> Osimertinib + Chemo (n=279) <u>Arm B:</u> Osimertinib (n=278)	<u>Screening:</u> 28 Tage <u>Safety-Run-in-Phase:</u> 3 Wochen à 4 Zyklen, gefolgt von 3 Wochen Osimertinib + Pemetrexed Erhaltungstherapie zur RECIST (Version 1.1)- definierten Progression oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war. <u>Randomisierte, offene Phase :</u> Bis zur nach RECIST (Version 1.1)- definierten Progression oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war. ^{b,c} <u>Safety-Follow-up- Phase:</u> 28 Tage nach dem Absetzen der Studienbehandlung.	<u>Studienzentren:</u> 151 Studienzentren in 21 Ländern in Europa, im asiatisch- pazifischen Raum, in Nord- & Süd- amerika, in Afrika <u>Zeitraum:</u> 15.05.2020 bis heute (Studie laufend)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13 EQ-5D VAS PGIS UE PRO-CTCAE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/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
				<u>Datenschnitte:</u> 22.09.2021 Interim- Futility Analyse (IDMC) ^d 03.04.2023 (Primäre PFS-Analyse) 08.01.2024 (OS-Datenschnitt) ^f		
<p>a: Die Studie FLAURA-2 wurde in zwei Teilen durchgeführt: Teil 1 – Sicherheits Run-In Periode; Teil 2 – randomisierte, offene, sponsor-verblindete Phase III-Studie. Im zugrundeliegenden Dossier wird einzig der Teil 2 der Studie herangezogen (8).</p> <p>b: Osimertinib-Gabe war auch nach RECIST (Version 1.1)-definierter Progression weiterhin möglich, wenn nach Einschätzung der Prüfarzt:innen ein klinischer Nutzen und keine Abbruchkriterien vorlagen (8).</p> <p>c: Nach dem Datenschnitt der primären PFS-Analyse wird die Erhebung von Progressionsdaten gemäß RECIST 1.1 eingestellt. Patient:innen, bei denen die Krankheit noch nicht fortgeschritten ist, werden weiterhin gemäß der lokalen klinischen Praxis auf Progression beobachtet. Darüber hinaus werden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und keine Daten zum Gesundheitsressourcenmodul mehr erhoben. Alle Patient:innen werden weiterhin im Hinblick auf ihr Überleben beobachtet (8).</p> <p>d: Eine präspezifizierte Interimsanalyse zur Bewertung der Futility war zum Zeitpunkt von 83 PFS-Ereignissen geplant. Sie wurde vom IDMC durchgeführt, um zu prüfen, ob die Studie fortgesetzt werden sollte. Das Ergebnis der Futility Analyse war positiv, sodass die Studie ohne Vorbehalte fortgesetzt wurde. Es liegen keine Erkenntnisse daraus vor, die nicht auch aus dem aktuelleren, primären Datenschnitt generiert werden konnten, weswegen keine Darstellung der Daten der Futility Analyse vom 22.09.2021 erfolgt.</p> <p>e: Das Screening fand in 151 Studienzentren statt, wohingegen Patient:innen aus 136 Studienzentren randomisiert worden sind.</p> <p>f: Es handelt sich hierbei um einen behördlich angeforderten Datenschnitt zum OS.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8)</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>
FLAURA-2	<p>Osimertinib^a 80 mg (p.o.) einmal täglich + Cisplatin^b 75 mg/m² /Carboplatin^c 5 mg/ml/min (AUC5) (i.v.) am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus für 4 Zyklen + Pemetrexed^d 500 mg/m² (i.v.) am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus für 4 Zyklen,</p> <p>gefolgt von einer <u>Erhaltungstherapie</u> mit: Osimertinib 80 mg (p.o.) einmal täglich + Pemetrexed 500 mg/m² (i.v.), Q3W.</p>	<p>Kontrolle: Osimertinib 80 mg (p.o.) einmal täglich</p>	<p><u>Pemetrexed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Folsäure oder Multivitaminpräparat mit Folsäure (350-1000 mcg) täglich. In den 5-7 Tagen vor der ersten Dosis von Pemetrexed sollten mindestens 5 Dosen Folsäure eingenommen werden. Die Folsäureeinnahme sollte während des gesamten Therapieverlaufs und für 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis erfolgen, Vitamin-B12 1000 mcg oder 1 mg (i.m.) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis und anschließend einmal alle 3 Zyklen, nachfolgende Vitamin-B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed verabreicht werden. Dexamethason (oder äquivalentes Corticosteroid) 4 mg zweimal täglich am Tag vor, am Tag selbst und am Tag nach der Pemetrexed-Gabe <p><u>Begleitbehandlungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prämedikationen waren im Osimertinib + Chemo-Arm sowie im Osimertinib-Arm nach erster Dosis erlaubt. Diese umfassen die durch die Prüfärzt:in angewiesene Behandlung von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. - Leukozytendepletierte Bluttransfusionen waren erlaubt. - Corticosteroide waren zur Kontrolle von Knochenmetastasen erlaubt. Bisphosphonate/Rank-Ligand-Inhibitoren zur Kontrolle von Knochenmetastasen waren erlaubt, wenn die Therapie vor der ersten Dosis begonnen worden war, wenn keine Evidenz einer allgemeinen klinischen oder radiographischen Progression nach RECIST 1.1 vorlag, oder für Patient:innen in der Follow-up-Phase. - Palliative lokale Radiotherapie und chirurgische Resektion von Nicht-Zielläsionen waren erlaubt, wenn keine Evidenz einer allgemeinen klinischen oder radiographischen Progression nach RECIST 1.1 vorlag, oder für Patient:innen in der Follow-up-Phase. - Impfstoffe konnten in Abstimmung mit den lokalen Vorgaben verabreicht werden.

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> - Antiemetische Prämedikation sollte entsprechend lokaler Behandlungsstandards verabreicht und aufgrund von möglicher Assoziation mit einer Verlängerung des QT-Intervalls mit oder ohne Torsades de Pointes mit Vorsicht zusammen mit Osimertinib verabreicht werden. - Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden einer Patient:in als notwendig erachtet wurden, konnten nach dem Ermessen der Prüfärzt:in verabreicht werden.
<p>a: Für Osimertinib war bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität eine Dosisreduktion auf 40 mg zulässig.</p> <p>b: Für Cisplatin war bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität eine Dosisreduktion auf 56 mg/m² oder 38 mg/m² zulässig.</p> <p>c: Für Carboplatin war bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität eine Dosisreduktion auf AUC 3,75 oder AUC 2,5 zulässig.</p> <p>d: Für Pemetrexed war bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität eine Dosisreduktion auf 375 mg/m² oder 250 mg/m² zulässig.</p> <p>Weitere Dosierungsanpassungen können den Studienunterlagen entnommen werden (8).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8)</p>			

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

Parameter, Kategorie	Osimertinib + Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Demografische Angaben		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	61,0 (10,03)	60,7 (10,57)
Median (Min; Max)	61,0 (26; 83)	61,5 (30; 85)
Altersgruppe (n (%))		
<50	38 (13,6)	44 (15,8)
≥50 bis <65	136 (48,7)	122 (43,9)
≥65 bis <75	82 (29,4)	88 (31,7)
≥75	23 (8,2)	24 (8,6)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	106 (38,0)	109 (39,2)
Weiblich	173 (62,0)	169 (60,8)
Abstammung gem. Stratifikationsfaktoren		
Asiatisch/Chinesisch	71 (25,5)	69 (24,8)
Asiatisch/Nicht-Chinesisch	107 (38,4)	107 (38,5)
Nicht-Asiatisch	101 (36,2)	102 (36,7)
Abstammung (n (%))		
Asiatisch	179 (64,2)	176 (63,3)
Weiß	74 (26,5)	83 (29,9)
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	11 (3,9)	6 (2,2)
Schwarz oder Afrikanisch	2 (0,7)	3 (1,1)
Andere	13 (4,7)	10 (3,6)
Ethnie (n (%))		
Asiatisch (nicht spezifiziert)	108 (38,7)	107 (38,5)
Chinesisch	71 (25,4)	69 (24,8)
Andere	99 (35,5)	100 (36,0)
Fehlend	1 (0,4)	2 (0,7)
Body Mass Index (kg/m ²) ^a		
MW (SD)	24,36 (4,403)	24,39 (4,374)
Median (Min; Max)	23,89 (15,6; 39,9)	23,45 (16,6; 38,7)
Raucherstatus (n (%))		
Nie geraucht	188 (67,4)	181 (65,1)
Raucher	91 (32,6)	97 (34,9)
Aktiver Raucher	4 (1,4)	4 (1,4)
Ehemaliger Raucher	87 (31,2)	93 (33,5)

Parameter, Kategorie	Osimertinib + Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Krankheitscharakteristika		
WHO PS (n (%))		
0	104 (37,3)	102 (36,7)
1	174 (62,4)	176 (63,3)
2 ^b	1 (0,4)	0
Krankheitsstadium bei Diagnose (n (%)), UICC Edition 8		
IIIB	9 (3,2)	4 (1,4)
IIIC	4 (1,4)	3 (1,1)
IVA	98 (35,1)	104 (37,4)
IVB	168 (60,2)	167 (60,1)
Außmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (n (%))		
Metastasiert	265 (95,0)	271 (97,5)
Lokal fortgeschritten	14 (5,0)	7 (2,5)
Histologischer Typ (n (%))		
Adenokarzinom ^c	275 (98,6)	275 (98,9)
Karzinom, adenosquamös	2 (0,7)	0 (0,0)
Andere	2 (0,7)	3 (1,1)
Anzahl der Patienten mit Metastasen (nach Lokalisation) (n (%))		
CNS	116 (41,6)	110 (39,6)
Leber	43 (15,4)	66 (23,7)
Lunge/ Pleura	196 (70,3)	216 (77,7)
Lymphknoten	160 (57,3)	170 (61,2)
Knochen und Bewegungsapparat	132 (47,3)	142 (51,1)
Extrathorakal	147 (52,7)	149 (53,6)
Andere	64 (22,9)	58 (20,9)
Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Dosis (Monate) ^d		
MW (SD)	3,6 (12,03)	3,6 (16,20)
Median (Min; Max)	1,1 (0; 125)	1,1 (0; 213)
Tumorgröße der Zielläsion zu Baseline (mm) ^e		
MW (SD)	65,1 (42,36)	64,1 (38,87)
Median (Min; Max)	57,0 (10; 284)	57,0 (11; 221)

Parameter, Kategorie	Osimertinib + Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
EGFR-Testmethode – Mutationstyp^f		
Zentralisierter Test	123 (44,1)	117 (42,1)
Ex19del	75 (26,9)	67 (24,1)
L858R	47 (16,8)	49 (17,6)
EGFRm unbekannt/nicht nachgewiesen ^g	1 (0,4)	1 (0,4)
Lokaler Test	156 (55,9)	161 (57,9)
Ex19del	94 (33,7)	101 (36,3)
L858R	59 (21,1)	58 (20,9)
Ex19del UND L858R	3 (1,1)	1 (0,4)
EGFRm nicht nachgewiesen ^h	0 (0,0)	1 (0,4)
<p>Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)). Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS).</p> <p>a: Das Gewicht wurde für 277 (Osimertinib + Chemo) bzw. 274 (Osimertinib) Patient:innen bestimmt. Die Körpergröße wurde für 275 bzw. 271 Patient:innen angegeben. Dadurch kommt es bei der Bestimmung des BMI zu einer abweichenden Gesamtzahl an Patient:innen.</p> <p>b: Ein/e Patient:in hatte zum Zeitpunkt der Randomisierung einen WHO PS von 1, jedoch vor erster Gabe der Studienmedikation einen WHO PS von 2. Die Erhöhung war transient und reduzierte sich wieder auf einen WHO PS von 1 bei der nächsten Visite 15 Tage später.</p> <p>c: Stellt eine Kombination aus den folgenden Adenokarzinom-Kategorien dar: NOS, azinär, papillär, bronchiolo-alveolär und solide Adenokarzinome mit Schleimbildung.</p> <p>d: Ein/e Patient:in wurde bei Randomisierung dem Osimertinib + Chemo-Arm zugeordnet, erhielt jedoch Osimertinib, wodurch es zu einer Abweichung zur SAS-Gesamtzahl kommt (8).</p> <p>e: Je Studienarm wurde ein/e Patient:in randomisiert, aber nicht behandelt, da die Angaben zur Bewertung nach RECIST 1.1 unvollständig waren.</p> <p>f: Von den 317 Patient:innen, die auf der Grundlage eines bereits vorhandenen lokalen Gewebetests randomisiert wurden, hatten 310 Patient:innen ein gültiges zentrales Cobas[®] Testergebnis mit einer Tumorgewebeprobe oder einer Plasmaprobe, wenn das Gewebe für den zentralen Test nicht verfügbar oder unzureichend war. Von diesen zeigten 295/317 (93,1%) der Patient:innen einen zentral bestätigten EGFRm Tumor und 15/317 (4,7%) der Patient:innen wiesen auf Basis des zentralen Cobas[®] Testergebnisses ein nicht detektiertes EGFRm auf. Die verbleibenden 7/317 (2,2%) Patient:innen hatten einen unbekanntes EGFRm Status basierend auf dem zentralen Cobas[®] Testergebnis (aufgrund von inadäquaten Proben oder zentraler Testfehler) (8).</p> <p>g: Ein/e Patient:in wurde aufgrund eines ungültigen zentralen Gewebeergebnisses randomisiert (und wurde daher als EGFRm Status unbekannt eingeordnet); ein retrospektives ctDNA-Basisergebnis war Ex19del positiv. Ein/e Patient:in wurde randomisiert aufgrund eines negativen zentralen Gewebeergebnisses randomisiert und daher als EGFRm-Status "nicht nachgewiesen" kategorisiert; ein retrospektives ctDNA-Basisergebnis war L858R positiv.</p> <p>h: Ein/e Patient:in wurde basierend auf einem lokalen Test als L858R-positiv eingeordnet, der im Nachhinein als L861Q-positiv aktualisiert und durch ein zentrales Testergebnis bestätigt wurde.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (8, 61)</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 FLAURA-2 handelt es sich um eine randomisierte, offene, sponsor-verblindete, kontrollierte Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC der Stadien IIIB bis IV mit aktivierenden Mutationen des EGFR (Ex19del und/oder L858R), die noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben (8).

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Osimertinib und Pemetrexed im Vergleich zur Monotherapie mit Osimertinib zu bestimmen (8).

Die Kombinationstherapie bestehend aus Osimertinib, Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin stellt neben der Standardtherapie mit Osimertinib als Monotherapie eine Behandlungsoption dar, die eine intensiviertere Erstlinientherapie bei EGFR-Mutation ermöglicht. Trotz einer sehr guten Effektivität der Monotherapie mit Osimertinib kann es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen. Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensiviertere Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für einen Krankheitsprogress als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Die Patient:innen der Studie FLAURA-2 wurden mittels IxRS System (Interactive voice/web response system) im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren die EGFR-Methode für Gewebetests (zentral vs. lokal), die Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch) und der WHO PS (0 vs. 1) (7, 8).

Die Behandlung wurde bis zur nach RECIST (Version 1.1)-definierten Progression, oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war, fortgeführt. Nach dem Absetzen der Behandlung lag die Wahl der nachfolgenden Therapie im Ermessen der Prüfärzt:innen. Patient:innen wurden im Hinblick auf eine zweite Progression bei einer nachfolgenden Behandlung, die gemäß lokaler Praxis definiert war, sowie auf das Überleben beobachtet (7, 8).

Patient:innen im Kombinationstherapie-Behandlungsarm erhielten 80 mg Osimertinib (p.o.) einmal täglich und 75 mg/m² Cisplatin (i.v.) oder 5 mg/ml/min (AUC₅) Carboplatin (i.v.) sowie 500 mg/m² Pemetrexed (i.v.). Die Chemotherapie wurde jeweils am ersten Tag eines 21-Tage Zyklus für vier Zyklen verabreicht. Danach erfolgte eine Erhaltungstherapie mit Osimertinib und Pemetrexed alle 3 Wochen. Bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität war eine Dosisreduktion von Osimertinib auf 40 mg sowie von Cisplatin auf 56 mg/m² (erste Dosisreduktion) oder 38 mg/m² (zweite Dosisreduktion), von Carboplatin auf AUC 3,75 (erste Dosisreduktion) oder AUC 2,5 (zweite Dosisreduktion) und von Pemetrexed auf 375 mg/m² (erste Dosisreduktion) oder 250 mg/m² (zweite Dosisreduktion) zulässig. Im Kontrollarm wurde den Patient:innen 80 mg Osimertinib (p.o.) einmal täglich verabreicht (7, 8).

Für den Einschluss in die Studie FLAURA-2 mussten die Patient:innen mindestens 18 Jahre (in Japan mindestens 20 Jahre) alt sein und ein pathologisch bestätigtes, nicht-plattenepitheliales NSCLC (NSCLC mit gemischter, vorrangig mit der Histologie eines Adenokarzinoms, war erlaubt) vorweisen. Außerdem mussten die eingeschlossenen Patient:innen ein neu diagnostiziertes lokal fortgeschrittenes (klinisches Stadium IIIB, IIIC) oder metastasiertes NSCLC (klinisches Stadium IVA oder IVB) oder rezidivierendes NSCLC (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology), das einer kurativen Operation oder Strahlentherapie nicht zugänglich ist, und eine nachgewiesene Ex19del oder L858R-Mutation des EGFR-Gens, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen inklusive einer T790M-Substitutionsmutation, aufweisen (7, 8).

Zu Beginn des Screenings sollten die Patient:innen einen WHO PS von 0 oder 1 und keine klinisch signifikante Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen, sowie eine Lebenserwartung von >12 Wochen zu Behandlungsbeginn aufweisen. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Der primäre Endpunkt der Studie FLAURA-2 war das PFS. Als sekundäre und explorative Endpunkte wurden OS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, PRO-CTCAE sowie die Sicherheit erhoben.

Eine präspezifizierte Interimsanalyse zur Bewertung der Futility war zum Zeitpunkt von 83 PFS-Ereignissen geplant. Sie wurde vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) durchgeführt, um zu prüfen, ob die Studie fortgesetzt werden sollte. Das Ergebnis der Futility Analyse war positiv, sodass die Studie ohne Vorbehalte fortgesetzt wurde. Es liegen keine Erkenntnisse daraus vor, die nicht auch aus dem aktuelleren, primären Datenschnitt generiert werden konnten, weswegen keine Darstellung der Daten der Futility Analyse vom 22.09.2021 erfolgt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der präspezifizierte Datenschnitt vom 03.04.2023 sowie der von den Zulassungsbehörden geforderte zweite Datenschnitt vom 08.01.2024 für den Endpunkt OS herangezogen. Bei dem primären Datenschnitt handelt es sich um die primäre Analyse des PFS welche nach ungefähr 278 PFS-Ereignissen (ca. 50% Datenreife) und mindestens 16 Monate Follow-up nach der letzten Untersuchung bei den 556 randomisierten Patient:innen, durchgeführt werden sollte. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes traten 120 PFS-Ereignisse im Kombinationstherapie-Arm und 166 PFS-Ereignissen im Kontrollarm (Gesamtdatenreife PFS 51,3%) auf. Zudem war die Analyse des OS zu zwei Zeitpunkten geplant: zum Datenschnitt des PFS sowie bei 60% Datenreife (ca. 334 Todesereignisse über beide Studienarme). Zum Zeitpunkt des primären PFS-Datenschnitts lag für das OS eine Datenreife von 26,7% vor. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde von der EMA ein weiterer Datenschnitt für den Endpunkt OS angefordert. Für diesen spezifischen OS-Datenschnitt liegt eine Datenreife von 40,6% vor.

Der diesem Nutzendossier zugrundeliegende Datenschnitt vom 03.04.2023 ist in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt und zeigt die Ergebnisse zu den in Abschnitt 4.2.5.2 operationalisierten, validierten und patientenrelevanten Endpunkten. Zusätzlich wird der von der EMA geforderte Datenschnitt vom 08.01.2024 in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt und zeigt die Ergebnisse zum OS.

Studienpopulation

In die Studie FLAURA-2 wurden seit dem 15.05.2020 insgesamt 887 Patient:innen in 151 Studienzentren gescreent, von denen 557 Patient:innen in 136 Studienzentren aus 21 Ländern randomisiert wurden. Nach der Randomisierung befanden sich 279 Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm und 278 Patient:innen im Osimertinib-Arm, von denen 276 Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm und 275 Patient:innen im Osimertinib-Arm mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Nachfolgend werden zuerst die Patientencharakteristika des Osimertinib + Chemo-Arms und anschließend die des Osimertinib-Arms beschrieben.

Das mediane Alter im Osimertinib + Chemo-Arm lag bei 61,0 Jahren (Min; Max: 26; 83). Mit 48,7% lagen die meisten Patient:innen in der Altersgruppe ≥ 50 bis < 65 Jahre und es wurden mit 62,0% mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen waren zu 64,2% asiatischer Abstammung, zu 26,5% weiß, zu 3,9% Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas, zu 0,7% schwarz oder Afrikanisch und 4,7% der Patient:innen hatten eine andere Abstammung. Unter Berücksichtigung der Ethnie konnten 38,7% der Patient:innen asiatischen Ländern (nicht spezifiziert), und zu 25,4% China zugeordnet werden. Bei 35,5% der Patient:innen lag eine andere Ethnizität vor und bei einem/r Patient:in fehlte die Information. Der mediane Body Mass Index (BMI) lag bei 23,89 (Min; Max: 15,6; 39,9) und von den Patient:innen haben 67,4% nie geraucht, 31,2% waren ehemalige und 1,4% aktive Raucher.

Im Osimertinib-Arm betrug das mediane Alter 61,5 Jahre (Min; Max: 30; 85). In diesem Behandlungsarm war die Mehrheit der eingeschlossenen Patient:innen ebenfalls weiblich (60,8%) und lag mit 43,9% in der Altersgruppe ≥ 50 bis < 65 Jahre. Die Verteilung der Abstammungs- und Ethnizitätszugehörigkeit war ähnlich zu der Verteilung im Osimertinib + Chemo-Arm. Ebenso wiesen die Studienteilnehmer:innen einen ähnlichen medianen BMI von 23,45 (min: 16,6; max: 38,7) sowie einen vergleichbaren Anteil an Nichtrauchern (65,1%), ehemaligen Rauchern (33,5%) und aktiven Rauchern (1,4%) auf.

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

Analysepopulationen

Die Studie FLAURA-2 deckt vollumfänglich das Anwendungsgebiet ab. Die folgenden Informationen beziehen sich auf die Methodik der Studie FLAURA-2.

FAS

Die FAS-Population umfasste 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.

Die Daten zur FAS-Population (Gesamtpopulation) werden seitens AstraZeneca zur Ableitung des Zusatznutzens für die Daten zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

SAS

Die SAS-Population bestand aus allen randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Sicherheitsdaten wurden nicht formell analysiert, sondern deskriptiv nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung zusammengefasst (z.B. wurde ein/e Patient:in, der/die auf Osimertinib + Chemo randomisiert wurde, aber nur Osimertinib erhielt, unter dem Osimertinib-Monotherapie-Arm zusammengefasst).

Die Daten zur SAS-Population (Sicherheitspopulation) werden seitens AstraZeneca zur Ableitung des Zusatznutzens für die Sicherheitsdaten herangezogen.

cFAS

Die cFAS ist eine Teilmenge der FAS-Population. Sie umfasst alle Patient:innen, die im Screening-/Baseline-Zeitraum einen Hirnscan durchführen ließen, deren Scan zur Überprüfung an das ZNS BICR geschickt wurde und die bei dieser Überprüfung als Patient:innen mit einer nicht messbaren und/oder messbaren Hirnerkrankung bei Baseline identifiziert wurden (d.h. es wurde mindestens eine nicht messbare und/oder eine messbare Hirnläsion bei Baseline festgestellt) (9).

Subgruppen

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Im Studienprotokoll wurde ein cFAS a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10.

Im Vergleich zur FAS übermittelt die cFAS die Daten an das BICR, nicht an den Prüfarzt. Außerdem wurde die Erhebung gemäß BICR für das cFAS nur bis zur primären PFS Analyse durchgeführt (Datenschnitt 03.04.2023). Hierdurch kommt es zu einem Ungleichgewicht bzgl. der tatsächlich berichteten bzw. aufgetretenen Ereignisraten gegenüber der Gesamtpopulation. Ersichtlich wird dies anhand vergrößerter KI und verringerter Ereignisraten. Schlussfolgernd führt dies zu einer deutlich verminderten statistischen Belastbarkeit. Da aus Sicht von AstraZeneca diese Daten somit mit Limitationen behaftet sind, wird zur Betrachtung der Patient:innen mit vorliegenden ZNS-Metastasen auf die Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ zurückgegriffen. Diese Daten wurden durch BICR und Prüfarzt evaluiert und über den primären Datenschnitt hinaus erhoben, sodass sie gegenüber den Daten zur ITT-Population vergleichbarer sind. Die Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ bildet ebenso wie das cFAS die Patient:innen mit ZNS-Metastasen zum Studienstart ab, die wahrscheinlich besonders von einer Therapieintensivierung profitieren können. Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1).

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der Studie FLAURA-2 gemäß SAP auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen (FAS/SAS). Die verwendete Methodik ist auch in Abschnitt 4.1 (siehe Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen) dargestellt.

Ansprechen auf die Therapie

Das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand der ORR, Krankheitskontrollrate (Disease control rate, DCR), DoR und der Intensität des Ansprechens im Rahmen der Studie FLAURA-2 erfasst.

Wie erwartet wurden in beiden Behandlungsarmen eine hohe ORR (>75%) und eine hohe DCR (>90%) beobachtet. Nach Einschätzung der Prüfarzt:innen wurde eine numerisch höhere ORR und eine klinisch bedeutsame Verbesserung der medianen DoR um 8,7 Monate für den Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm beobachtet. Die Intensität des Ansprechens war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Insgesamt unterstützen diese Daten den beobachteten Vorteil im PFS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2) von Osimertinib + Chemo gegenüber der Monotherapie (8).

Folgetherapien und weitere Krankheitsprogression

Im Rahmen der Studie FLAURA-2 wurde zudem die mediane Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (TFST) bzw. time to second subsequent therapy (TSST) sowie die Zeit bis zur zweiten Krankheitsprogression (PFS2) erhoben. Mit 30,7 Monaten (TFST) und nicht erreichtem Median (TSST) im Osimertinib + Chemo-Arm waren diese im Vergleich zu 25,4 Monaten (TFST) und 33,2 Monaten (TSST) im Kontrollarm verlängert. Für das PFS2 wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,93]; p=0,0132). Im Median erlitten Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm nach 30,6 Monaten im Vergleich zu 27,8 Monaten im Osimertinib-Arm ein PFS2-Ereignis (61).

Beobachtungsdauern

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Studie FLAURA-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FLAURA-2	Osimertinib + Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Beobachtungsdauer für OS (in Monaten) Datenschnitt 08.01.2024^a		
N	279	278
Median	31,737	30,456
Min; Max	0,13; 43,27	0,07; 43,01
Beobachtungsdauer für PFS (in Monaten)^a		
N	279	278
Median	19,548	16,526
Min; Max	0,03; 33,35	0,03; 33,08
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 (in Monaten)^b		
N	279	278
Median	21,29	17,33
Min; Max	0,0; 33,08	0,0; 32,5
Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-LC13 (in Monaten)^b		
N	279	278
Median	21,36	17,72
Min; Max	0,0; 33,8	0,0; 33,2
Beobachtungsdauer für EQ-5D VAS (in Monaten)^b		
N	279	278
Median	20,70	17,33
Min; Max	0,0; 33,8	0,0; 32,5

FLAURA-2	Osimertinib + Chemo (N=279)	Osimertinib (N=278)
Beobachtungsdauer für PGIS (in Monaten)^a		
N	279	278
Median	20,30	17,28
Min; Max	0,0; 33,8	0,0; 32,5
Beobachtungsdauer für UE (in Monaten)^c		
N	276	275
Median	22,52	19,32
Min; Max	0,1; 33,8	1,0; 33,8
Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE (in Monaten)^a		
N	279	278
Median	18,43	15,62
Min; Max	0,0; 33,8	0,0; 33,2
<p>Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)).</p> <p>Behördlicher angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS).</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.</p> <p>b: Der Beobachtungszeitraum für PROs ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Datum der letzten Bewertung des Fragebogens vor zweiter Krankheitsprogression, 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 1, 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung, Datum des Beginns einer nachfolgenden Krebstherapie oder Datum des Todes.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>		

In der Grundgesamtheit liegt kein Unterschied der medianen Beobachtungszeit für den Endpunkt OS vor. Für die Morbiditäts- sowie Sicherheitsendpunkte lassen sich leichte Abweichungen zwischen den medianen Beobachtungszeiten erkennen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie FLAURA-2 wurde in 151 Studienzentren in 21 Ländern weltweit, so auch in 5 europäischen bzw. osteuropäischen Ländern (Frankreich, Großbritannien, Slowakei, Tschechien, Russland) durchgeführt (das Screening fand in 151 Studienzentren statt, in 136 Studienzentren wurden Patient:innen randomisiert). Es liegen keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor (siehe Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.10). Das mediane Alter der Patient:innen in der Studie FLAURA-2 (Tabelle 4-11) liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie das der deutschen Vergleichspopulation, welches dem Krebsregister des Robert-Koch-Instituts (RKI) entnommen werden kann (62).

Des Weiteren ist die Studienpopulation in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika WHO PS (63) und prozentualer Anteil der Patient:innen in den untersuchten Krankheitsstadien (62, 64) mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar (Tabelle 4-11).

Entsprechend deutscher und internationaler Leitlinien ist Osimertinib als Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Standardtherapie für die Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Ex19del- oder L858R-Substitutionsmutationen bzw. T790M-Mutation aufweisen, etabliert (4, 5, 14). Die Studie FLAURA-2 deckt mit der Kombination von Osimertinib mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie den therapeutischen Bedarf für ein Patientenkollektiv, welches eine Therapieintensivierung in der Erstlinie benötigt. Diese Therapieintensivierung sollte bei NSCLC-Patient:innen mit gutem Gesundheitsstatus und einem hohen Risiko für das Entstehen oder die Progression von ZNS-Metastasen sowie für heterogene, EGFR-mutationspositive Tumore nach Ermessen der Ärzt:in erfolgen.

Da in der FLAURA-2 Studie ein Screening auf Hirnmetastasen verpflichtend durchgeführt wurde, ist der Anteil an ZNS-Metastasen bei Diagnose von 41,6% im Osimertinib + Chemo-Arm und 39,6% im Osimertinib-Arm höher als in vergangenen Studien. Dieses deckt sich mit Erkenntnissen aus der Versorgungsrealität (63, 65). In der Demografik und den Krankheitscharakteristika ist die Studie FLAURA-2 darüber hinaus vergleichbar mit der Studie FLAURA und anderen TKI-Studien.

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 FLAURA-2 auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten können. Somit ist die Patientenpopulation der Studie FLAURA-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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			
FLAURA-2	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, Sponsor-verblindete, Open-Label Phase III-Studie, deren Randomisierung adäquat mittels IxRS erzeugt wurde. Die Patient:innen wurden dem Osimertinib + Chemo- oder dem Osimertinib-Behandlungsarm im Verhältnis 1:1 zugeteilt, wobei die Stratifizierung nach Ethnizität (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1), und Verfahren für Gewebetests (zentral vs. lokal) erfolgte. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Die Studie FLAURA-2 ist eine gegenüber dem Sponsor verblindete Studie. Während der Sponsor keinen Zugang zu den Gesamtzusammenfassungen nach Behandlungsarm hatte, waren die Prüfmitteln und Patient:innen hinsichtlich der Studie nicht verblindet, um eine unangemessene Belastung der Patient:innen zu vermeiden. Der verblindete und unverblindete Zugang sowie die Benachrichtigungen wurden über das IxRS kontrolliert. Das Prüfzentrum setzte sich mit dem IxRS in Verbindung, bevor es mit der Verabreichung der Studienbehandlung für jede Patient:in begann. Das Prüfzentrum vermerkte die Behandlungszuweisung auf dem entsprechenden eCRF. Mögliche Verzerrungen wurden durch die zentrale Randomisierung und die Verblindung des Sponsors/des globalen Studienteams reduziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der Studie FLAURA-2 als niedrig eingestuft.

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

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 ^{a,b}	PFS ^a	EORTC QLQ-C30 ^{a,c}	EORTC QLQ-LC13 ^a	EQ-5D VAS ^a	PGIS ^a	UE ^a	PRO-CTCAE ^a
FLAURA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)). b. Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS). c: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet Ergebnisse zu den Symptomskalen (Morbidität) sowie Funktionsskalen (gesundheitsbezogene Lebensqualität). 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 ≥ 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
FLAURA-2	<p>Gesamtüberleben</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 (d.h. Datum des Todes oder der Zensierung - Datum der Randomisierung + 1). 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 unverblindet durch die Prüffärzt:innen.</p> <p><u>Analysepopulationen</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u> Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten 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> 08.01.2024 (behördlich angeforderter 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunktes Gesamtüberleben irrelevant.

Die Analyse der 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 Zeitpunkt des behördlich angeforderten OS-Datenschnitts vom 08.01.2024 (Osimertinib + Chemo: 31,737 Monate; Osimertinib: 30,456 Monate) konnte kein maßgeblicher Unterschied zwischen den Beobachtungszeiten verzeichnet werden, sodass insgesamt von keiner Verzerrung auszugehen ist.

Unter Berücksichtigung 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 + Chemo (N=279 ^a)		Osimertinib (N=278 ^a)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
OS	100 (35,8)	NE [NE; NE]	126 (45,3)	36,7 [33,2; NE]	0,75 [0,57; 0,97] 0,0280
Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt vom 08.01.2024 (nur OS). a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8, 61)					

Zum Zeitpunkt des behördlich angeforderten OS-Datenschnitts vom 08.01.2024 waren im Osimertinib + Chemo-Arm 35,8% der Patient:innen im Vergleich zu 45,3% der Patient:innen im Osimertinib verstorben (Datenreife 40,6%). Die mediane Überlebenszeit wurde im Osimertinib + Chemo-Arm nicht erreicht und lag im Osimertinib-Arm dagegen bei 36,7 Monaten. Das Risiko zu versterben war im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 25% verringert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p=0,0280).

Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven des behördlich angeforderten OS-Datenschnitts.

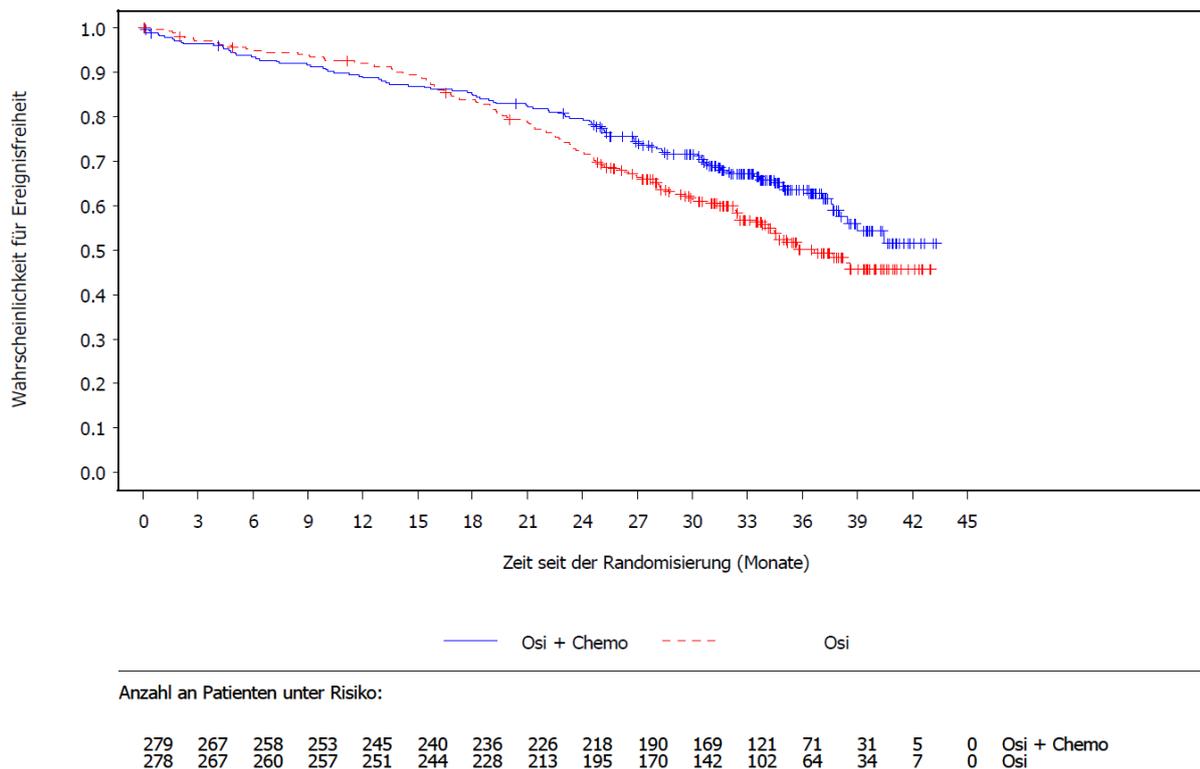


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven des behördlich angeforderten OS-Datenschnitts vom 08.01.2024 für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem bewerteten Arzneimittel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (61)

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: PFS – 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 PFS

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>PFS</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der Endpunkt PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung oder ab der ersten Dosis der Studienbehandlung für den Sicherheits-Run-In bis zum Datum der objektiven Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen in Abwesenheit von Progression), unabhängig davon, ob der/die Patient:in die Studienbehandlung abbricht oder eine andere Krebstherapie vor der Krankheitsprogression erhält (8, 9).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß RECIST Version 1.1 unverblindet seitens der Prüfarzt:innen.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Bei der Analyse des PFS wird ein stratifizierter Log-Rank-Test zur Ermittlung des p-Wertes verwendet. Die Wirkung von Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib wird anhand einer HR und eines zweiseitigen 95%-KI geschätzt, die direkt aus den U- und V-Statistiken gewonnen wurden. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PFS wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für das PFS erfolgte die Erhebung der Krankheitsprogression durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

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

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib + Chemo (N=279 ^a)		Osimertinib (N=278 ^a)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
PFS	120 (43,0)	25,5 [24,7; NE]	166 (59,7)	16,7 [14,1; 21,3]	0,62 [0,49; 0,79] <0,0001
Progression nach RECIST ^e	95 (34,1)	-	158 (56,8)	-	-
Zielläsionen ^f	51 (18,3)	-	75 (27,0)	-	-
Nicht-Zielläsionen ^f	31 (11,1)	-	68 (24,5)	-	-
Neue Läsionen ^f	46 (16,5)	-	73 (26,3)	-	-
Tod ^g	25 (9,0)	-	8 (2,9)	-	-

Studie	Osimertinib + Chemo (N=279 ^a)		Osimertinib (N=278 ^a)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Datenschnitt: 03.04.2023.					
a: Anzahl analysierter Patient:innen.					
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.					
c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.					
d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) zur Ermittlung des p-Wertes. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
e: Enthält nur Ereignisse, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden, geplanten Visiten (plus Visitenfenster) nach der letzten auswertbaren Untersuchung oder Randomisierung stattfanden.					
f: Zielläsionen, nicht-Zielläsionen und neue Läsionen sind nicht notwendigerweise sich gegenseitig ausschließende Kategorien.					
g: Tod in Abwesenheit von Progression innerhalb von zwei Visiten ab Baseline oder letzter Untersuchung nach RECIST (Nicht-Verfügbarkeit wurde nicht als verpasste Visite gezählt).					
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (8)					

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib statistisch signifikant verlängert werden (Tabelle 4-20). Der Median für Osimertinib + Chemo betrug 25,5 Monate und für Osimertinib 16,7 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von ca. 9 Monaten im Behandlungsarm Osimertinib + Chemo erreicht. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Osimertinib + Chemo-Arm um 38% reduziert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,79]; $p < 0,0001$).

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4) zeigen den Vorteil von Osimertinib + Chemo gegenüber Osimertinib hinsichtlich des PFS, welcher im Laufe der Studienzeit aufrechterhalten blieb. Der Anteil der Patient:innen, die im Osimertinib + Chemo-Arm am Leben waren und progressionsfrei blieben, betrug nach 6 Monaten 90,7% (Osimertinib: 83,5%), nach 12 Monaten 79,7% (Osimertinib: 65,5) und nach 24 Monaten 57,2% (Osimertinib: 40,8%) (8).

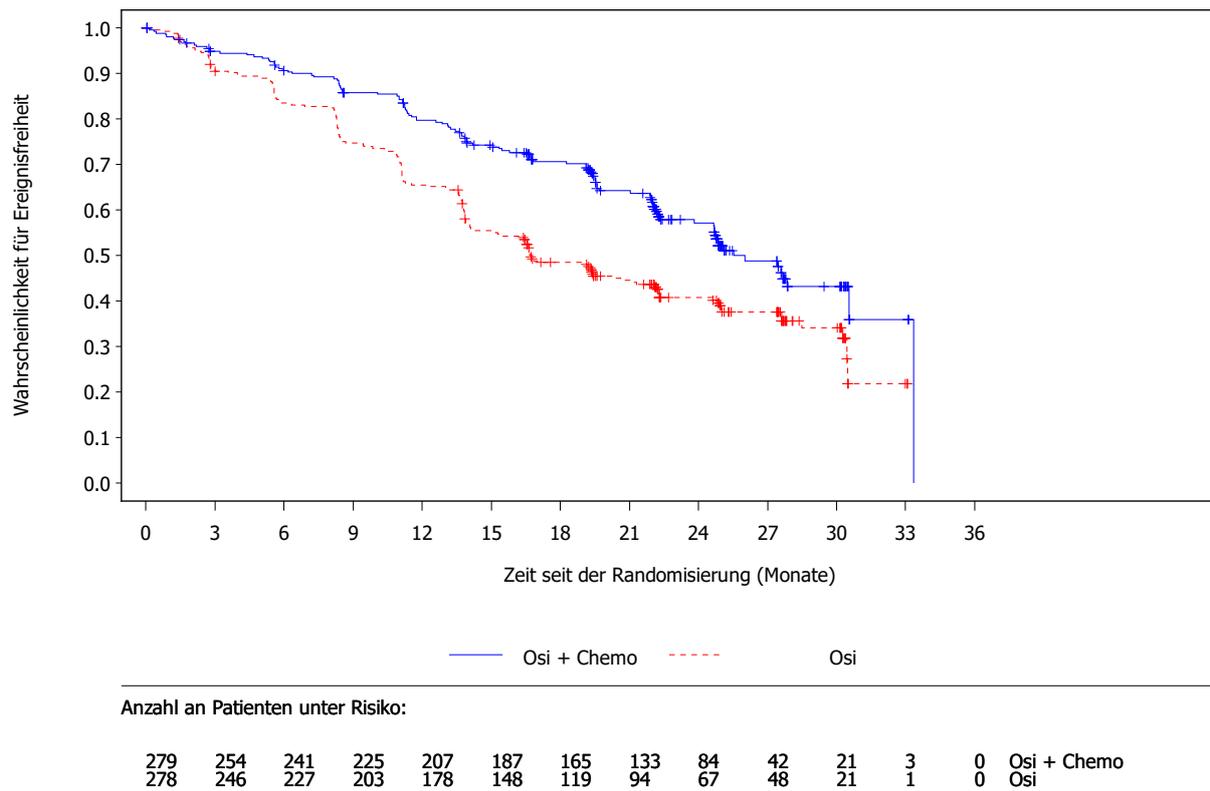


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

4.3.1.3.3 Morbidität: EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – 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 EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zum globalen Gesundheitsstatus und einem Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Symptomskalen, Einzelsymptome und der Score zu finanziellen Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 werden der Morbidität zugeordnet, die Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der FLAURA-2 Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet. Zur Erhebung der Symptome dienen drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), fünf Einzelsymptome (Appetitverlust, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung) und ein Score zu finanziellen Schwierigkeiten. Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (\pm 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (\pm 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte objektiv und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte unverblindet. Die Analyse der 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.3.1 Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-23 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis einschließlich Woche 94 konstant über 70%. Zu Woche 106 reduzierte sich der Rücklauf im Osimertinib + Chemo-Arm auf 69,6%. Im Osimertinib-Arm fiel die Rücklaufquote in Woche 100 auf 69,1%.

Tabelle 4-23: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
FLAURA-2				
Baseline	258/279	256/278	92,5	92,1
Woche 4	241/279	252/277	86,4	91,0
Woche 7	230/271	248/273	84,9	90,8
Woche 10	239/268	248/265	89,2	93,6
Woche 16	226/262	227/252	86,3	90,1
Woche 22	226/260	216/246	86,9	87,8
Woche 28	208/253	199/235	82,2	84,7
Woche 34	205/247	193/228	83,0	84,6
Woche 40	195/242	176/213	80,6	82,6
Woche 46	194/235	169/202	82,6	83,7
Woche 52	180/230	150/192	78,3	78,1
Woche 58	168/217	144/178	77,4	80,9
Woche 64	156/204	125/162	76,5	77,2
Woche 70	157/199	120/151	78,9	79,5
Woche 76	144/185	111/140	77,8	79,3
Woche 82	140/175	106/127	80,0	83,5
Woche 88	123/162	89/116	75,9	76,7
Woche 94	114/149	84/107	76,5	78,5
Woche 100	91/128	65/94	71,1	69,1
Woche 106	78/112	60/80	69,6	75,0
Woche 112	56/81	50/65	69,1	76,9

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 118	45/59	43/55	76,3	78,2
Woche 124	21/42	32/49	50,0	65,3
Woche 130	14/27	20/31	51,9	64,5
Woche 136	12/20	12/18	60,0	66,7
Woche 142	6/13	3/7	46,2	42,9
Woche 148	1/3	0/2	33,3	0,0

Datenschnitt: 03.04.2023.

a: Die Anzahl der Fragebögen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala.

b: Ein Fragebogen, von dem erwartet wird, dass er zu einem geplanten Beurteilungszeitpunkt ausgefüllt wird, z.B. ein Fragebogen von Patient:innen, die nicht verstorben sind, die zum geplanten Beurteilungszeitpunkt nicht zur Nachbeobachtung verloren oder aus der Studie ausgeschieden sind, wobei Patient:innen in Ländern ohne verfügbare Übersetzung ausgeschlossen sind. Bei Patient:innen, bei denen die Krankheit fortgeschritten ist, wird das Datum des Fortschreitens der Krankheit, das Datum des zweiten Fortschreitens der Krankheit oder der Stichtag der primären PFS-Analyse herangezogen, um zu beurteilen, ob die Patient:innen zum angegebenen Beurteilungszeitpunkt noch unter PRO-Follow-up stehen.

c: 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: (8)

4.3.1.3.3.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Fatigue								
Durchschnitt über alle Visiten	253	29,60 (21,327)	0,13 (0,891)	253	34,12 (26,733)	-4,28 (0,900)	4,40 [1,913; 6,892] 0,0006	0,31 [0,133; 0,484] 0,0006
Schmerzen								
Durchschnitt über alle Visiten	253	26,28 (24,256)	-7,97 (0,867)	253	29,78 (28,800)	-8,78 (0,875)	0,81 [-1,612; 3,232] 0,5113	0,06 [-0,116; 0,233] 0,5116
Übelkeit und Erbrechen								
Durchschnitt über alle Visiten	253	6,19 (12,558)	1,45 (0,501)	253	5,99 (14,858)	-0,94 (0,507)	2,40 [0,997; 3,800] 0,0008	0,30 [0,123; 0,474] 0,0008
Dyspnoe								
Durchschnitt über alle Visiten	253	24,64 (25,955)	-6,88 (0,916)	253	29,64 (28,860)	-8,68 (0,927)	1,79 [-0,768; 4,356] 0,1696	0,12 [-0,052; 0,297] 0,1697
Schlaflosigkeit								
Durchschnitt über alle Visiten	253	29,91 (25,314)	-8,98 (0,910)	253	31,49 (31,791)	-10,92 (0,918)	1,94 [-0,593; 4,481] 0,1328	0,13 [-0,041; 0,308] 0,1334
Appetitverlust								
Durchschnitt über alle Visiten	253	20,95 (26,979)	2,01 (0,993)	253	21,87 (29,628)	-3,02 (1,003)	5,04 [2,265; 7,810] 0,0004	0,32 [0,141; 0,492] 0,0004
Verstopfung								
Durchschnitt über alle Visiten	253	14,76 (23,042)	-0,13 (0,802)	253	14,49 (24,323)	-3,04 (0,809)	2,91 [0,674; 5,150] 0,0109	0,23 [0,052; 0,402] 0,0110
Diarrhö								
Durchschnitt über alle Visiten	253	5,01 (12,296)	9,51 (0,850)	253	6,59 (15,447)	11,00 (0,856)	-1,49 [-3,856; 0,884] 0,2187	-0,11 [-0,284; 0,065] 0,2189

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

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten								
Durchschnitt über alle Visiten	253	26,35 (28,936)	-1,30 (1,179)	253	27,27 (31,681)	-6,60 (1,183)	5,29 [2,012; 8,575] 0,0016	0,28 [0,106; 0,456] 0,0016
Datenschnitt: 03.04.2023. 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 wurden. 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)								

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich zu den Items Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms (siehe Tabelle 4-24), der jedoch nicht klinisch relevant ist.

Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-13 zeigen die grafischen Verläufe der mittleren Veränderung für den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, die Einzelsymptome sowie das Item finanzielle Schwierigkeiten.

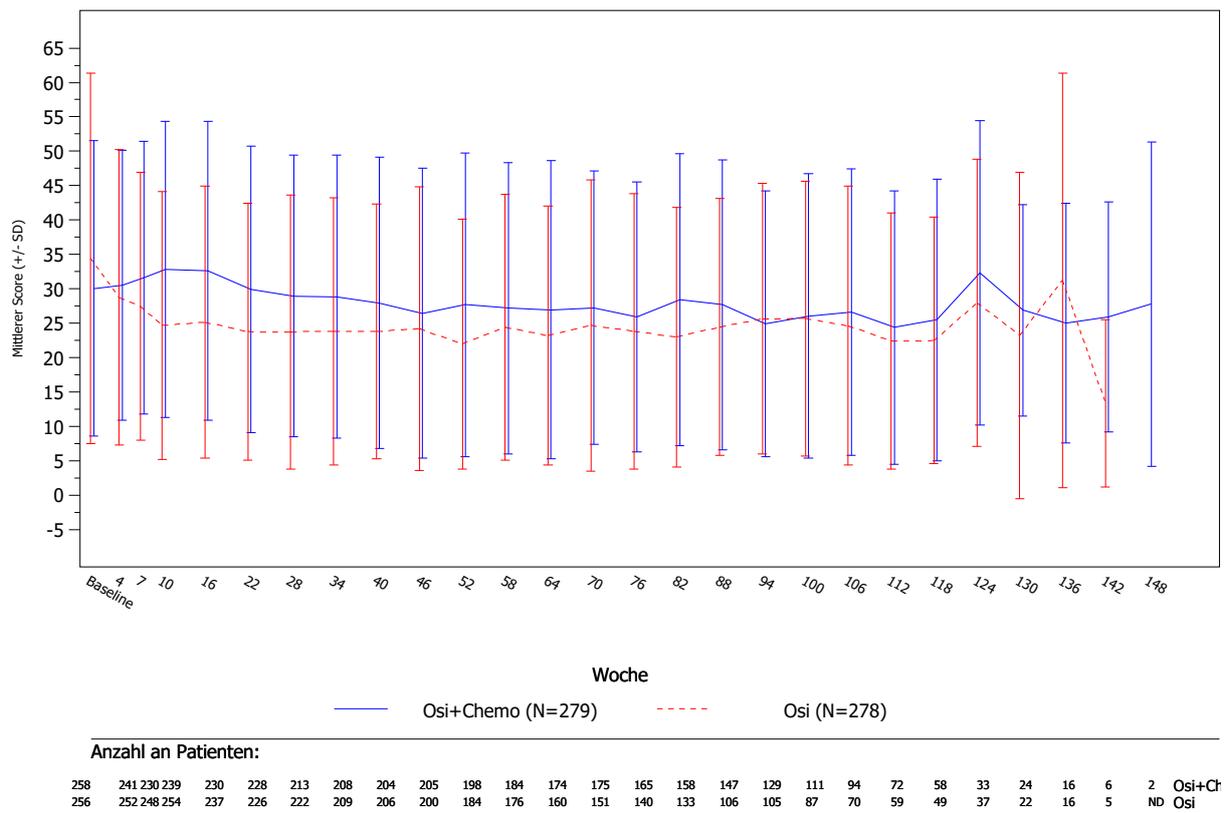


Abbildung 4-5: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

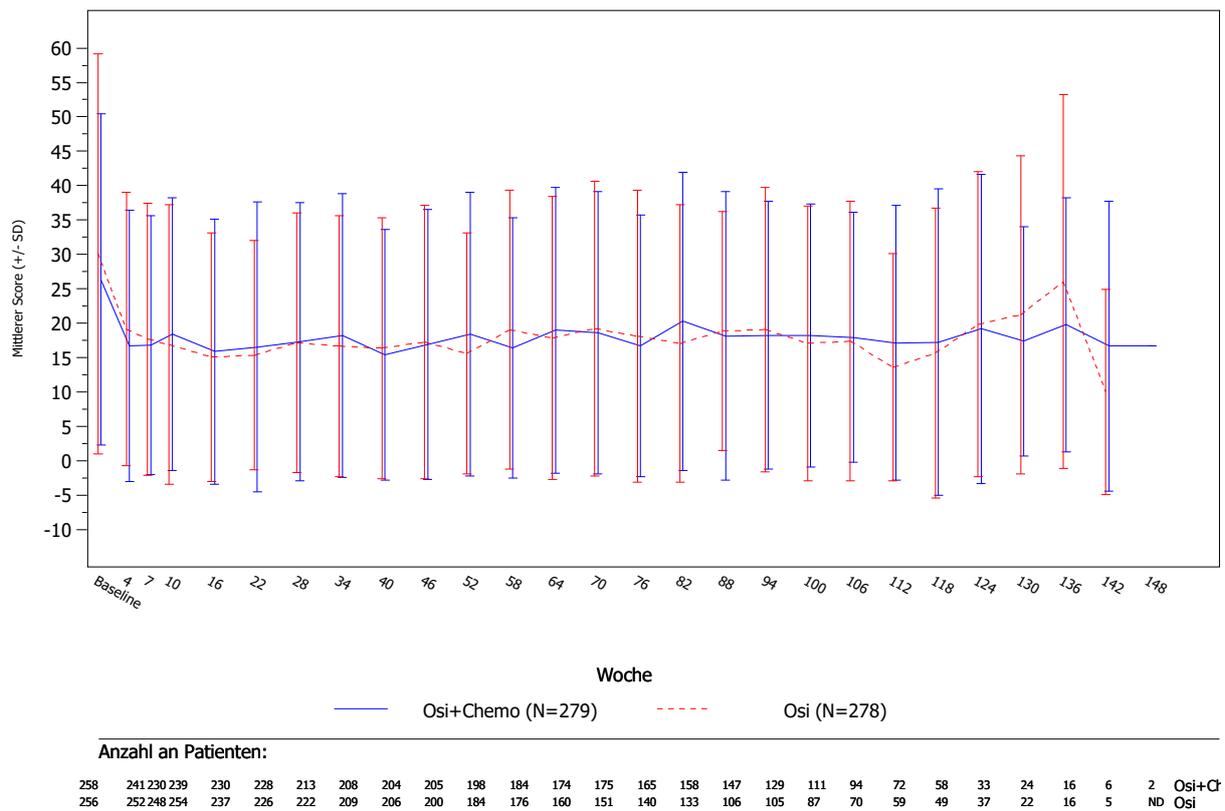


Abbildung 4-6: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

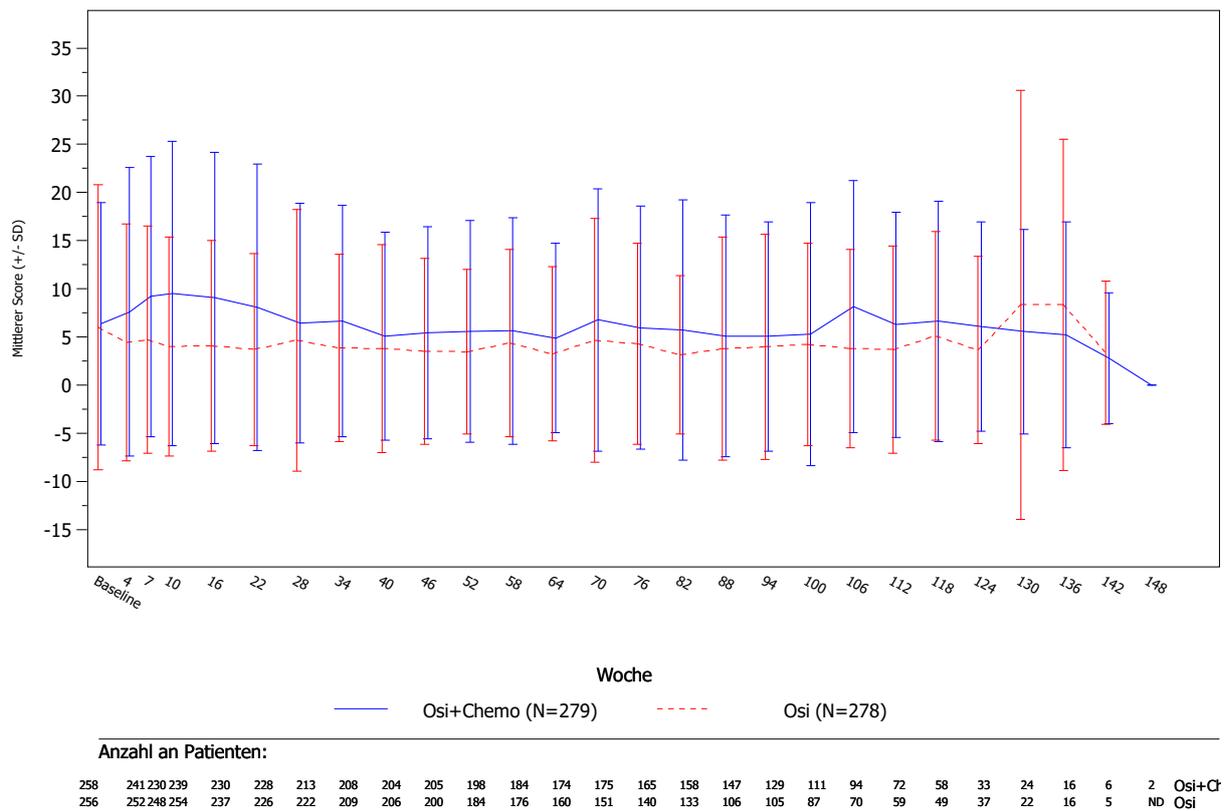


Abbildung 4-7: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

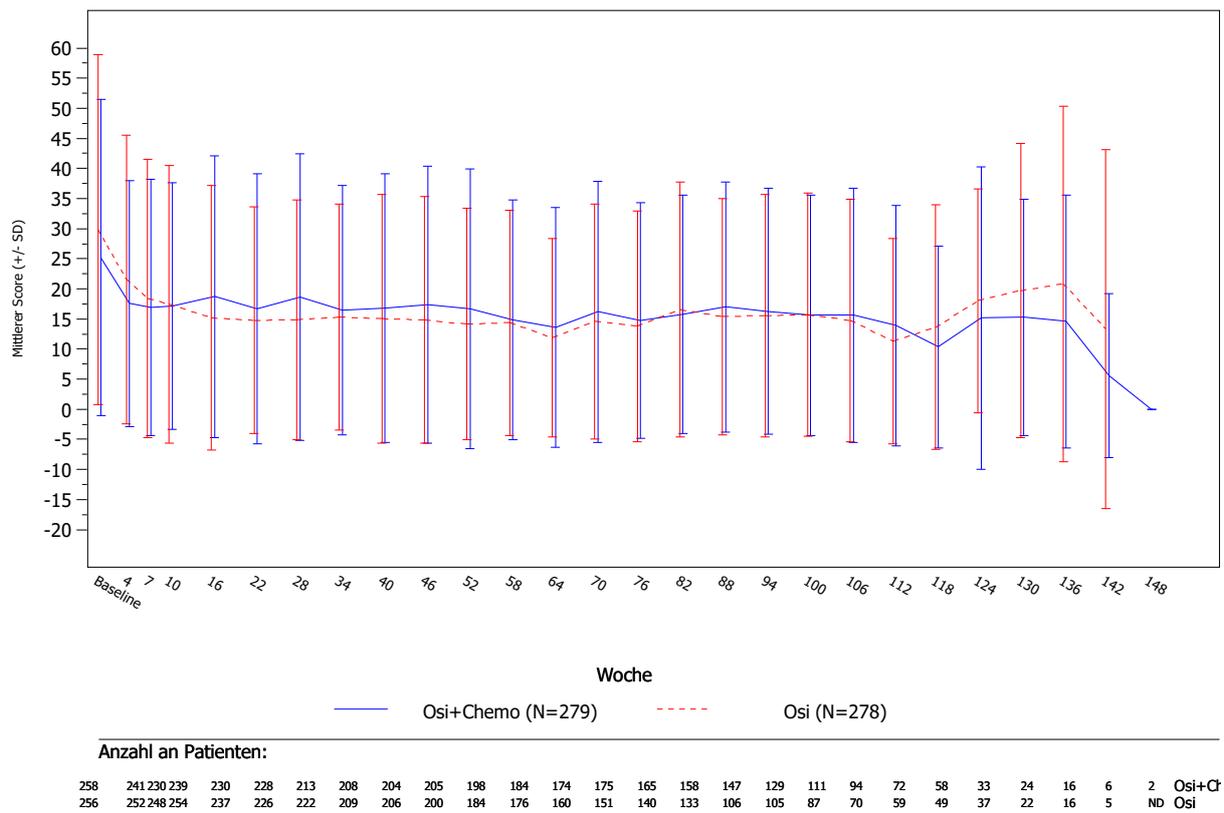


Abbildung 4-8: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

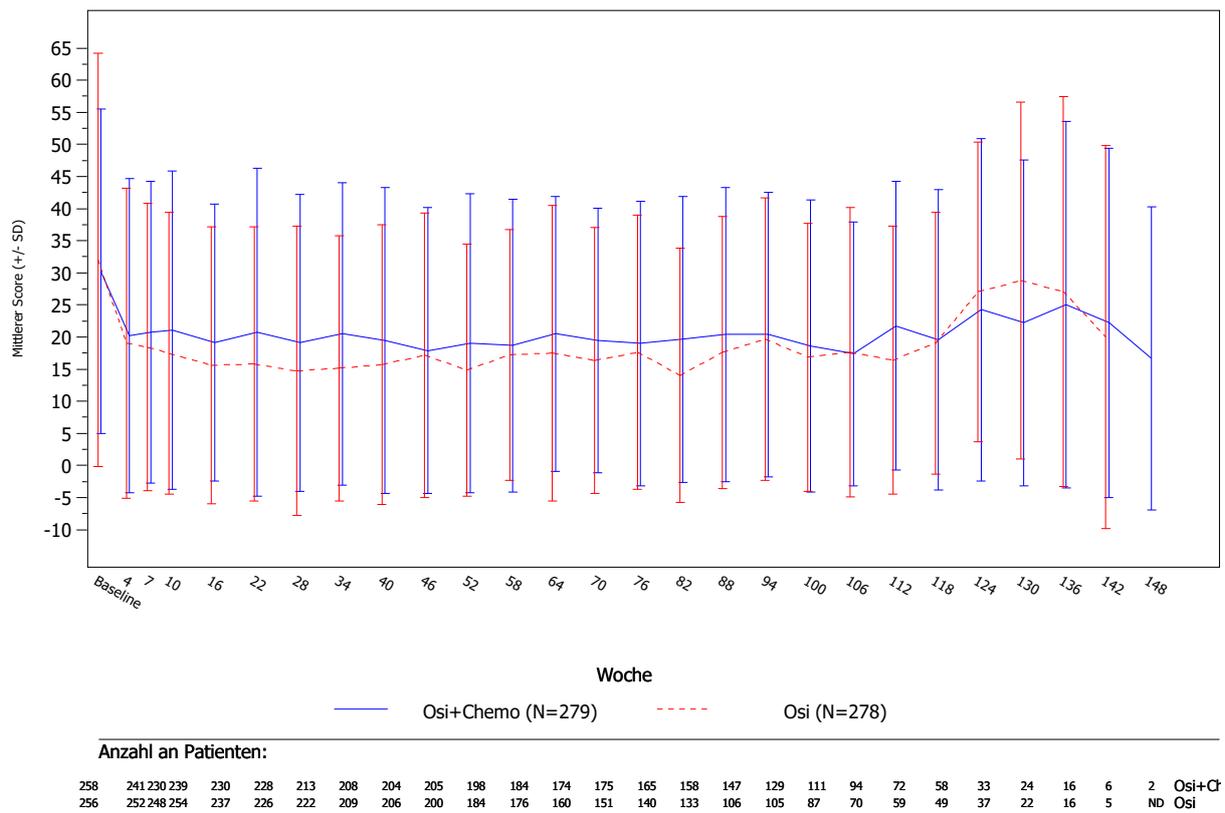


Abbildung 4-9: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

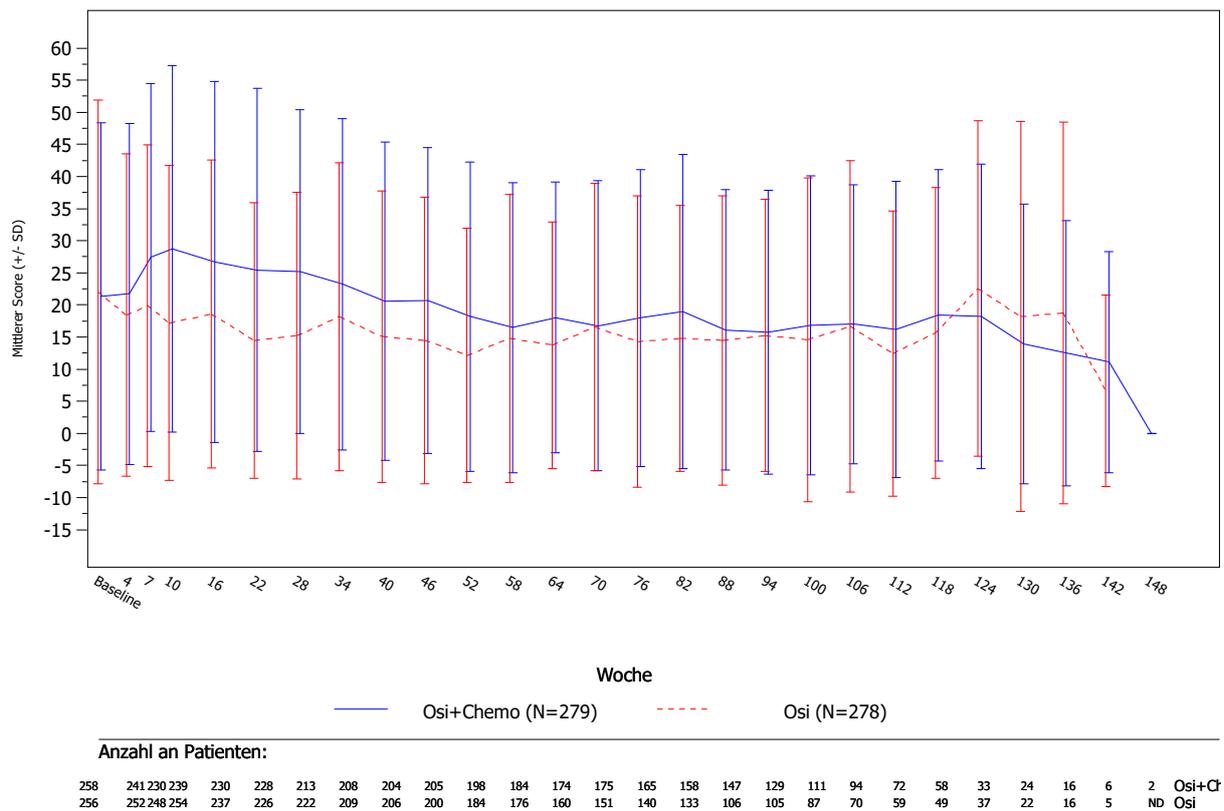


Abbildung 4-10: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

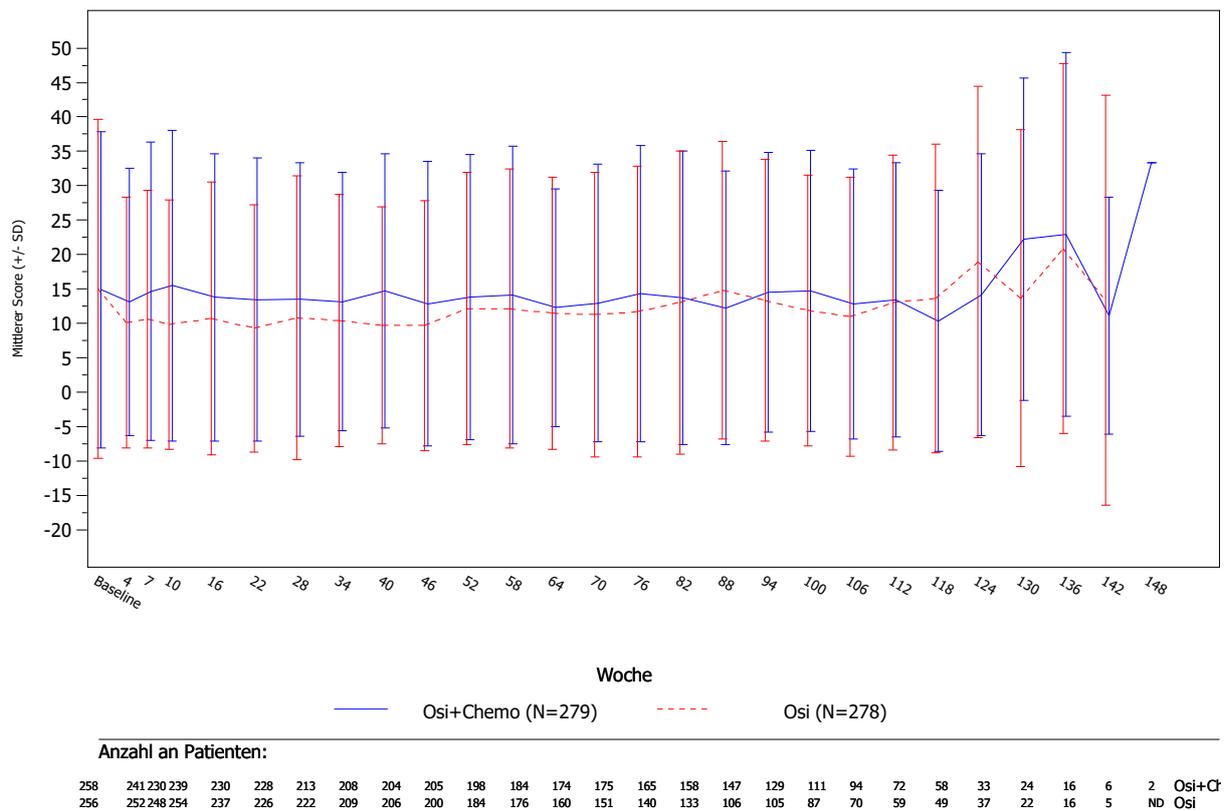


Abbildung 4-11: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

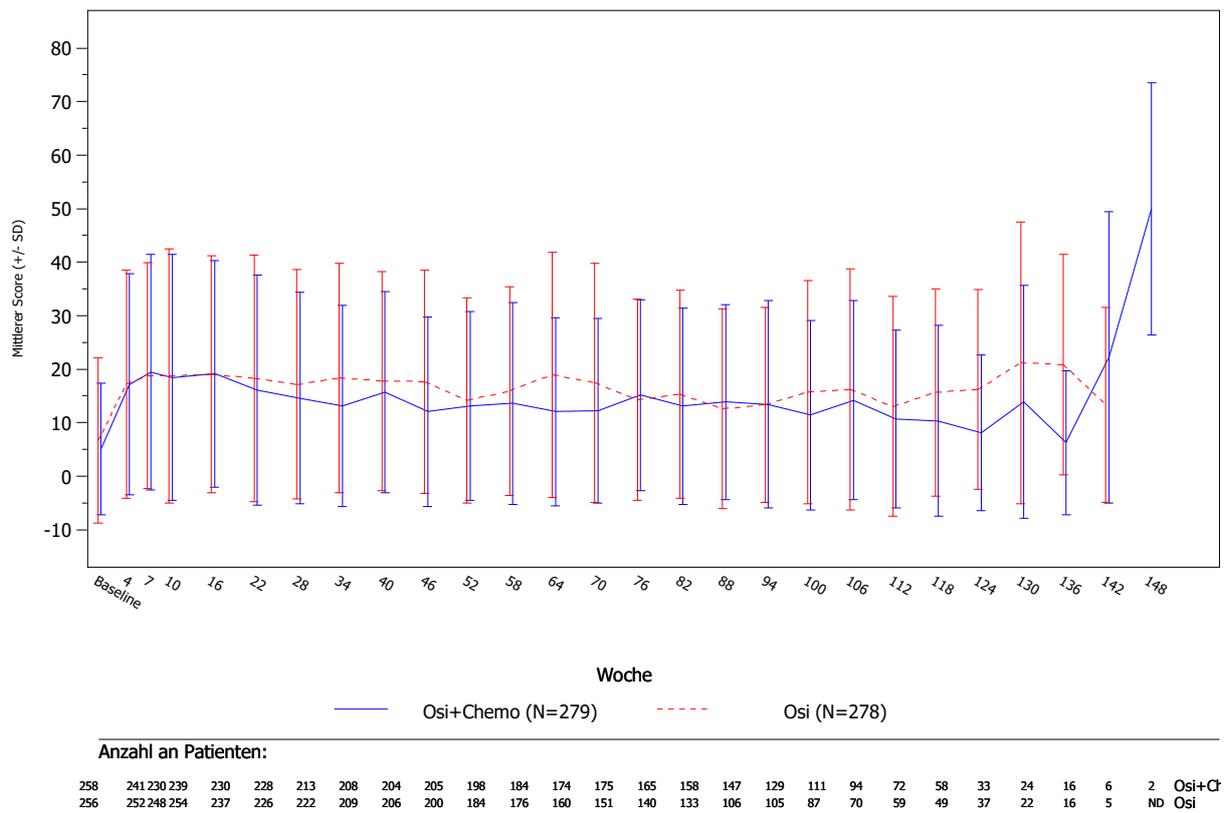


Abbildung 4-12: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskala – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

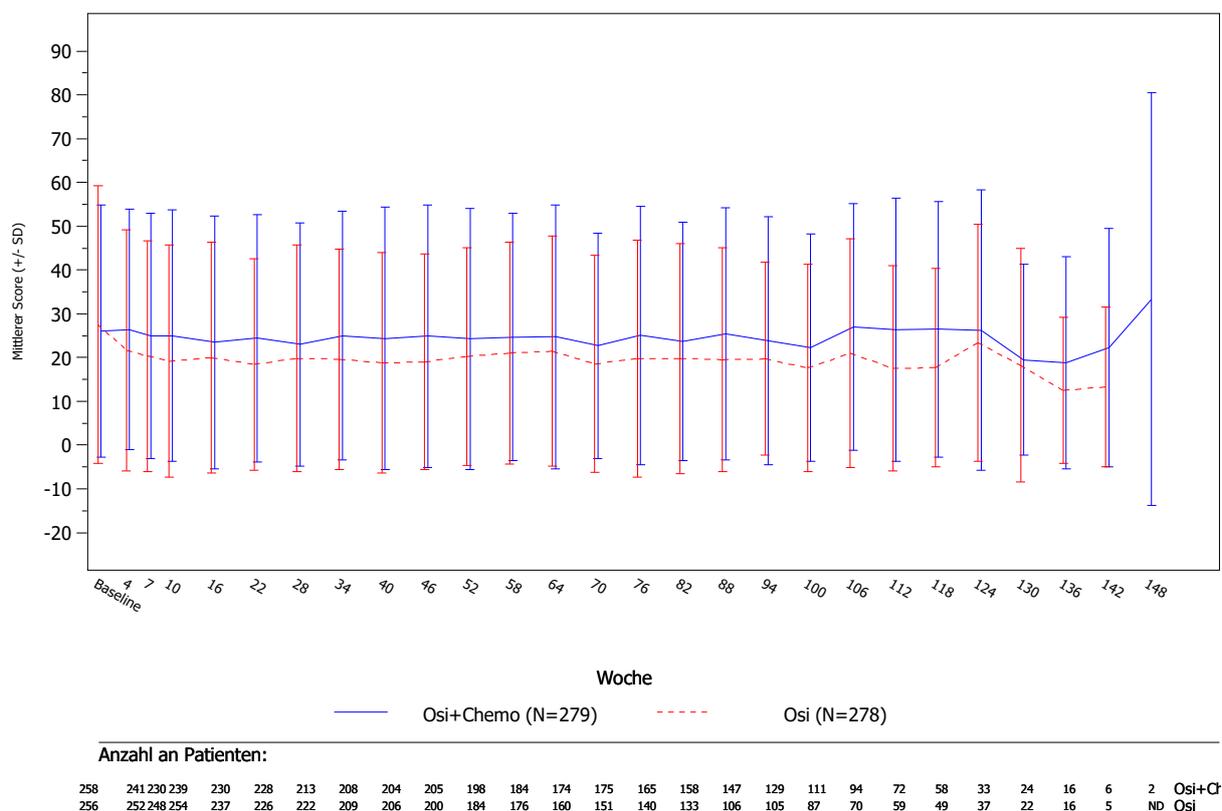


Abbildung 4-13: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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 Morbidität: EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen – 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 EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>EORTC QLQ-LC13</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EORTC QLQ-LC13 ist ein lungenkrebspezifisches Modul des EORTC-Fragebogens für Lungenkrebs, das 13 Fragen zur Bewertung von Lungenkrebsymptomen (Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und ortsspezifische Schmerzen), behandlungsbedingten Symptomen (Mundgeruch, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie) und Schmerzmedikation umfasst.</p> <p>Mit Ausnahme einer mehrstufigen Skala für Dyspnoe handelt es sich um Einzelwerte. Die Skala für Dyspnoe wird nur verwendet, wenn alle drei Items ausgewertet werden; ansonsten werden die Items als Einzelitems behandelt. Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen ihren Gesundheitszustand bewerten und die jeweiligen Fragen zur Symptombelastung auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert einen schlechteren Gesundheitszustand.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen wurde wöchentlich (± 1 Tag), beginnend ab C1D1 bis Tag 57 erhoben. Ab Tag 64 wurde der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen alle 3 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) erfolgte objektiv und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) erfolgte unverblindet. Die Analyse der 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ- LC13 – Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.4.1 Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-27 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis einschließlich Woche 112 konstant über 70%. Für den Osimertinib + Chemo-Arm fiel die Rücklaufquote in Woche 115 auf 65,2% und für den Osimertinib-Arm in Woche 130 auf 66,7%.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
FLAURA-2				
Baseline	253/279	252/278	90,7	90,6
Woche 2	240/279	240/277	86,0	86,6
Woche 3	236/276	236/275	85,5	85,8
Woche 4	237/273	251/275	86,8	91,3
Woche 5	221/273	229/274	81,0	83,6
Woche 6	222/271	238/273	81,9	87,2
Woche 7	230/270	248/273	85,2	90,8
Woche 8	228/270	238/266	84,4	89,5
Woche 9	221/268	233/265	82,5	87,9
Woche 10	235/267	243/264	88,0	92,0
Woche 13	236/264	235/259	89,4	90,7
Woche 16	227/261	227/249	87,0	91,2
Woche 19	228/261	226/248	87,4	91,1
Woche 22	226/258	218/246	87,6	88,6
Woche 25	221/255	213/244	86,7	87,3
Woche 28	207/249	197/229	83,1	86,0
Woche 31	210/247	199/228	85,0	87,3
Woche 34	205/245	194/228	83,7	85,1
Woche 37	198/245	196/227	80,8	86,3
Woche 40	191/236	177/205	80,9	86,3
Woche 43	188/235	182/204	80,0	89,2

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

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 46	191/234	170/201	81,6	84,6
Woche 49	194/233	172/199	83,3	86,4
Woche 52	179/221	147/180	81,0	81,7
Woche 55	173/217	155/179	79,7	86,6
Woche 58	164/214	145/178	76,6	81,5
Woche 61	170/210	140/176	81,0	79,5
Woche 64	158/201	125/152	78,6	82,2
Woche 67	154/200	128/152	77,0	84,2
Woche 70	154/194	120/149	79,4	80,5
Woche 73	145/191	120/147	75,9	81,6
Woche 76	144/184	107/130	78,3	82,3
Woche 79	141/179	102/128	78,8	79,7
Woche 82	141/173	106/127	81,5	83,5
Woche 85	133/170	102/122	78,2	83,6
Woche 88	123/153	89/111	80,4	80,2
Woche 91	120/152	85/109	78,9	78,0
Woche 94	113/147	83/107	76,9	77,6
Woche 97	108/142	74/102	76,1	72,5
Woche 100	89/123	67/86	72,4	77,9
Woche 103	90/117	59/82	76,9	72,0
Woche 106	77/104	59/77	74,0	76,6
Woche 109	70/91	58/71	76,9	81,7
Woche 112	57/74	49/60	77,0	81,7
Woche 115	43/66	48/57	65,2	84,2
Woche 118	45/54	42/53	83,3	79,2
Woche 121	36/50	44/51	72,0	86,3
Woche 124	22/36	32/41	61,1	78,0
Woche 127	19/28	25/34	67,9	73,5
Woche 130	15/26	20/30	57,7	66,7
Woche 133	15/23	19/26	65,2	73,1
Woche 136	12/18	10/14	66,7	71,4
Woche 139	9/15	6/10	60,0	60,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 142	6/10	3/4	60,0	75,0
Woche 145	4/5	2/3	80,0	66,7
Woche 148	1/1	0/1	100,0	0,0

Datenschnitt: 03.04.2023.

a: Die Anzahl der Fragebögen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala.

b: Ein Fragebogen, von dem erwartet wird, dass er zu einem geplanten Beurteilungszeitpunkt ausgefüllt wird, z.B. ein Fragebogen von Patient:innen, die nicht verstorben sind, die zum geplanten Beurteilungszeitpunkt nicht zur Nachbeobachtung verloren oder aus der Studie ausgeschieden sind, wobei Patient:innen in Ländern ohne verfügbare Übersetzung ausgeschlossen sind. Bei Patient:innen, bei denen die Krankheit fortgeschritten ist, wird das Datum des Fortschreitens der Krankheit, das Datum des zweiten Fortschreitens der Krankheit oder der Stichtag der primären PFS-Analyse herangezogen, um zu beurteilen, ob die Patient:innen zum angegebenen Beurteilungszeitpunkt noch unter PRO-Follow-up stehen.

c: 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: (8)

4.3.1.3.4.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Husten								
Durchschnitt über alle Visiten	253	32,41 (27,443)	-12,66 (0,830)	251	31,34 (28,605)	-10,04 (0,837)	-2,62 [-4,937; -0,307] 0,0265	-0,20 [-0,373; -0,023] 0,0267
Hämoptyse								
Durchschnitt über alle Visiten	253	2,11 (8,655)	-1,94 (0,204)	251	5,58 (16,993)	-1,94 (0,207)	0,00 [-0,568; 0,577] 0,9880	0,00 [-0,173; 0,176] 0,9879
Dysphagie								
Durchschnitt über alle Visiten	253	5,53 (15,000)	3,07 (0,633)	251	4,78 (14,428)	2,16 (0,637)	0,91 [-0,851; 2,678] 0,3095	0,09 [-0,084; 0,265] 0,3100
Schmerzen in Armen oder Schultern								
Durchschnitt über alle Visiten	253	17,79 (22,119)	-3,61 (0,802)	251	18,86 (24,915)	-2,86 (0,809)	-0,75 [-2,989; 1,487] 0,5101	-0,06 [-0,233; 0,116] 0,5105
Schmerzen in anderen Körperteilen								
Durchschnitt über alle Visiten	253	21,87 (23,671)	-2,47 (0,828)	251	27,09 (29,680)	-3,80 (0,836)	1,34 [-0,980; 3,650] 0,2577	0,10 [-0,074; 0,276] 0,2575
Schmerzen in der Brust								
Durchschnitt über alle Visiten	253	16,86 (20,492)	-5,82 (0,687)	251	21,25 (25,474)	-5,80 (0,693)	-0,02 [-1,944; 1,896] 0,9803	0,00 [-0,177; 0,172] 0,9803
Wunder Mund								
Durchschnitt über alle Visiten	253	3,82 (12,185)	11,12 (0,835)	251	4,78 (14,733)	8,74 (0,840)	2,38 [0,055; 4,713] 0,0448	0,18 [0,004; 0,354] 0,0450
Dyspnoe								
Durchschnitt über alle Visiten	253	23,54 (20,579)	-2,52 (0,810)	251	26,69 (24,245)	-4,42 (0,817)	1,90 [-0,359; 4,163] 0,0991	0,15 [-0,028; 0,322] 0,0994

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
Periphere Neuropathie								
Durchschnitt über alle Visiten	253	7,77 (16,699)	9,08 (0,842)	251	7,17 (16,651)	7,84 (0,847)	1,24 [-1,108; 3,584] 0,3005	0,09 [-0,082; 0,267] 0,3008
Alopezie								
Durchschnitt über alle Visiten	253	5,67 (16,758)	6,63 (0,843)	251	9,96 (23,532)	6,44 (0,848)	0,19 [-2,167; 2,547] 0,8742	0,01 [-0,160; 0,189] 0,8739
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen zeigte sich zu den Items Husten und wunder Mund ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, die jedoch nicht klinisch relevant waren (siehe Tabelle 4-28).

Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-23 zeigen die grafischen Verläufe der mittleren Veränderung für den EORTC QLQ-LC13 und der dazugehörigen Items.

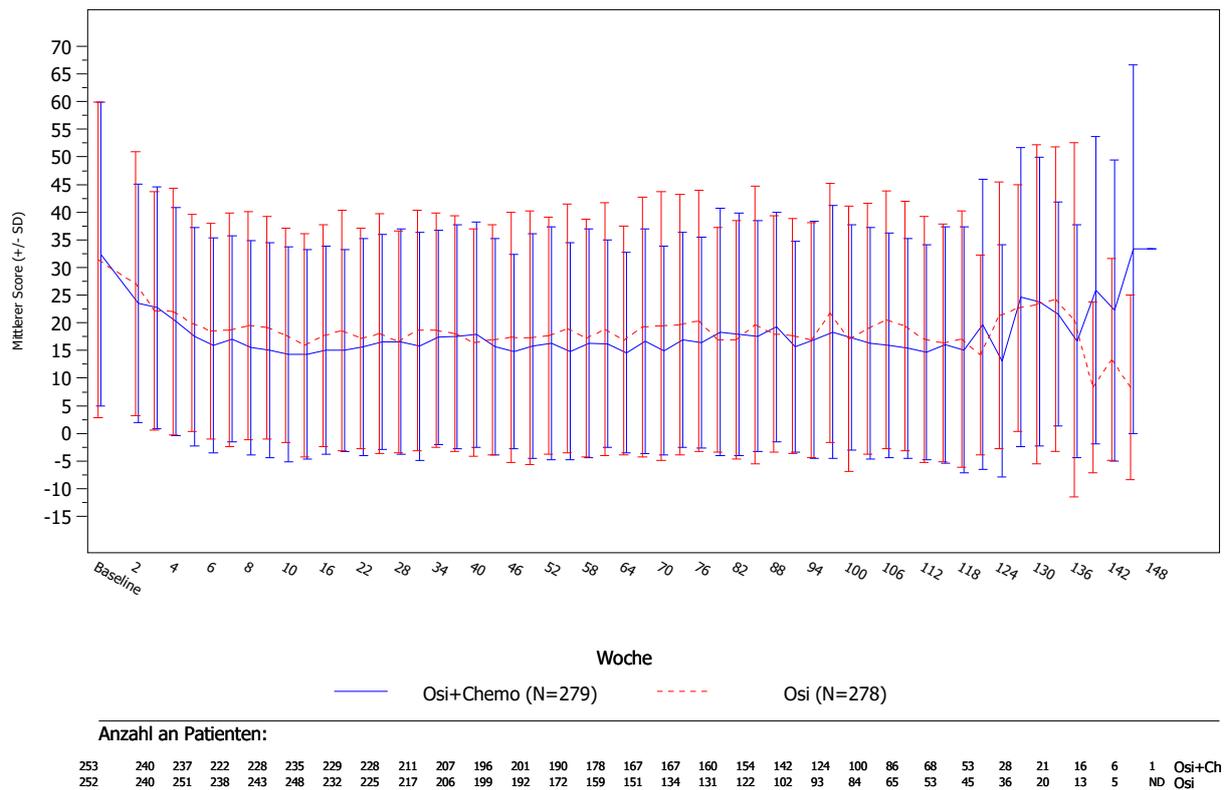


Abbildung 4-14: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

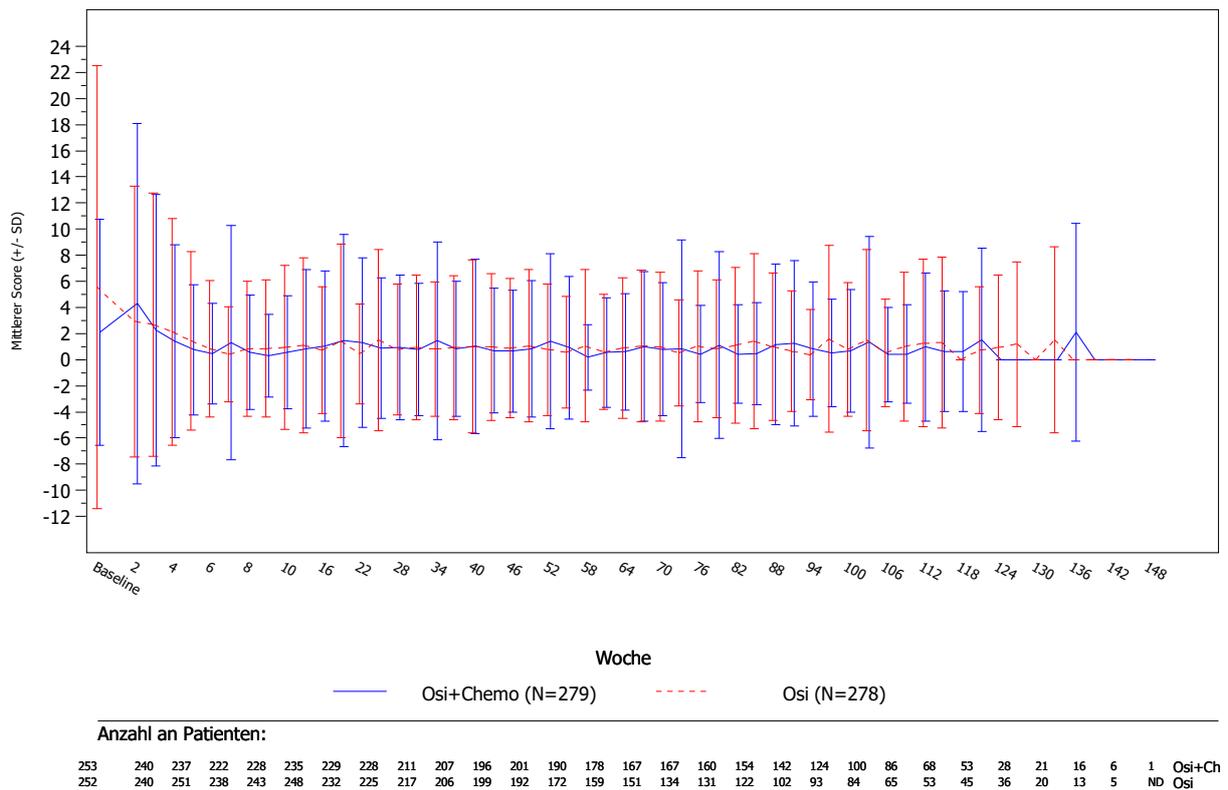


Abbildung 4-15: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

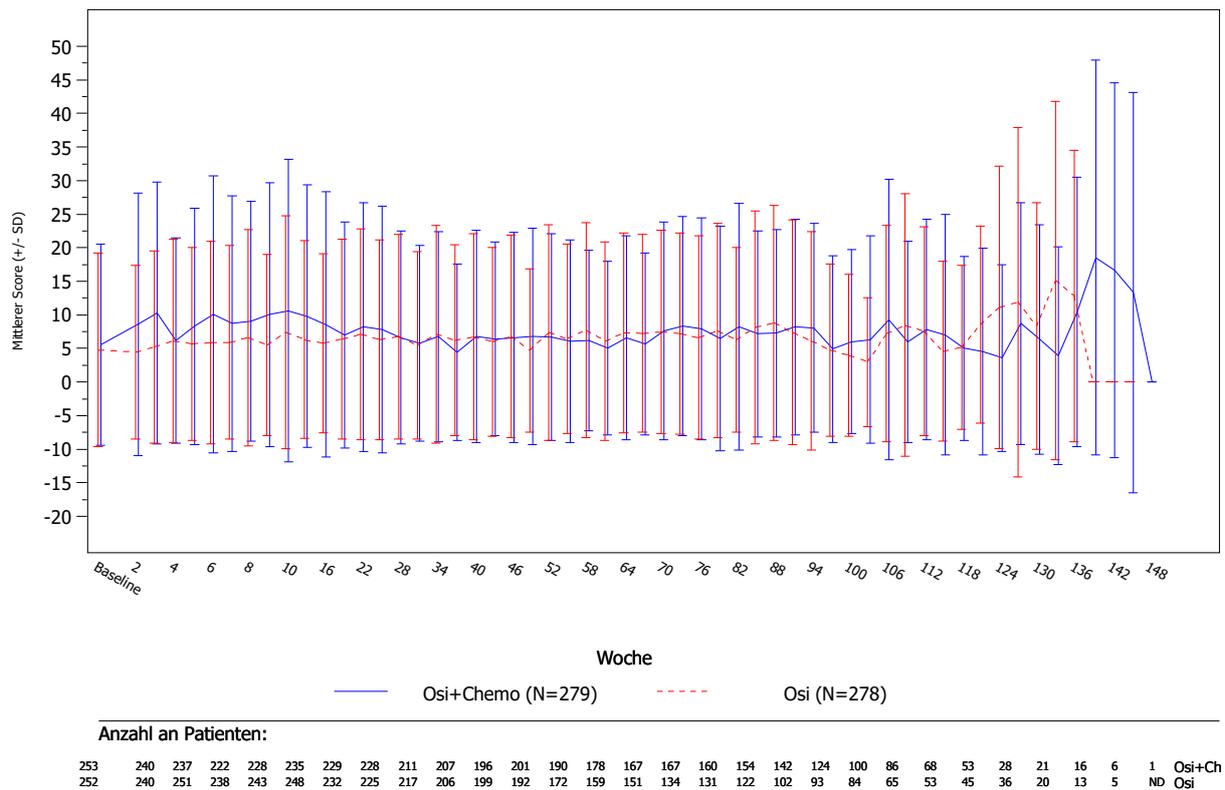


Abbildung 4-16: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

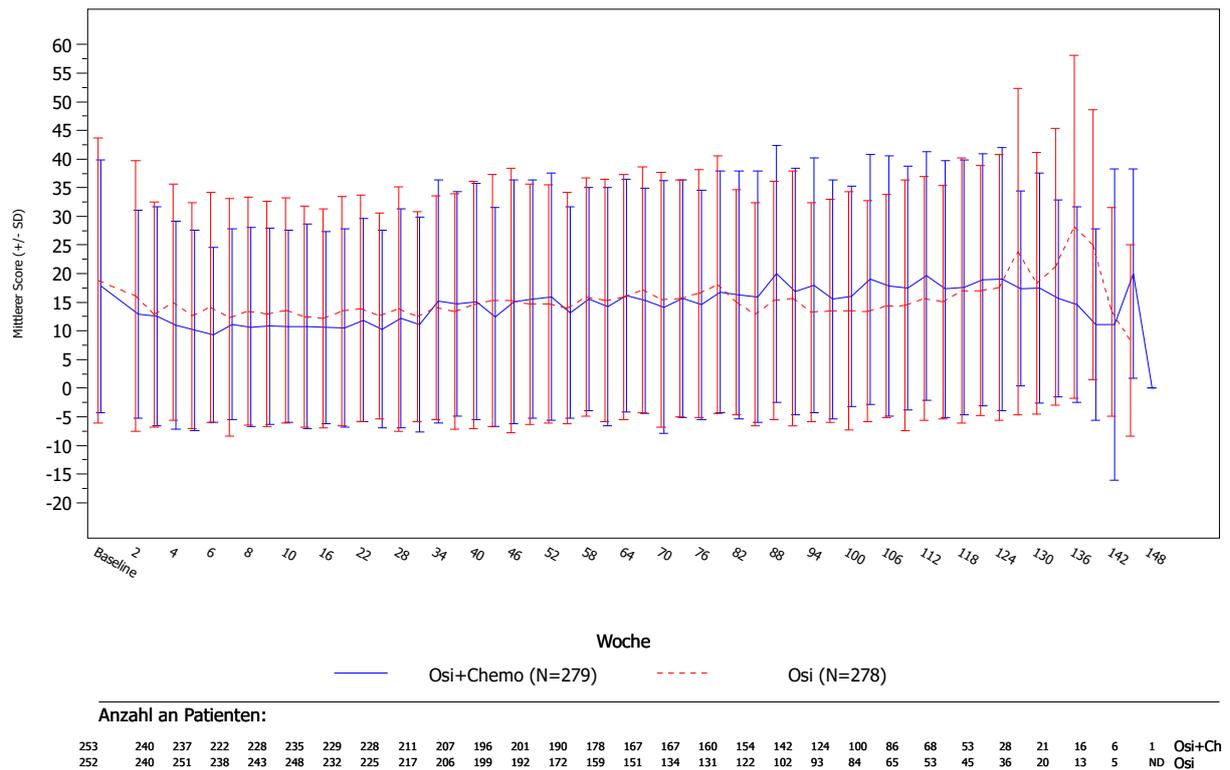


Abbildung 4-17: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in Armen oder Schultern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

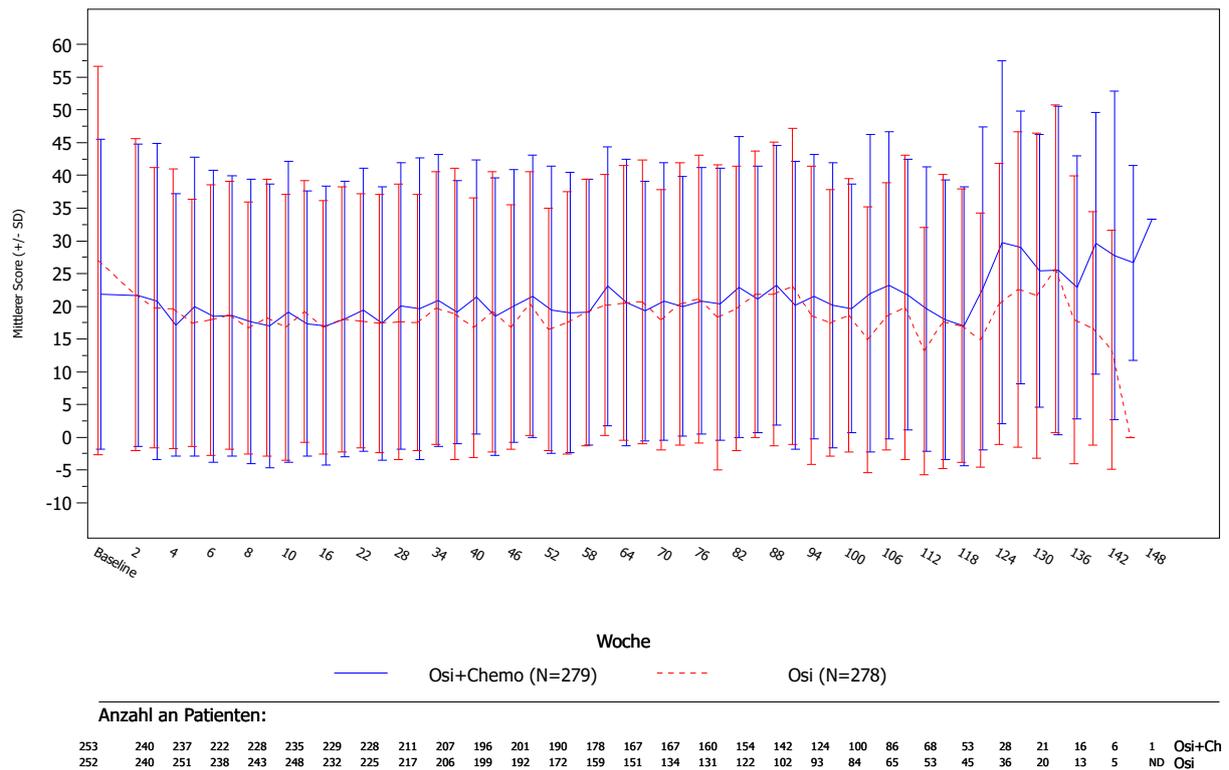


Abbildung 4-18: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

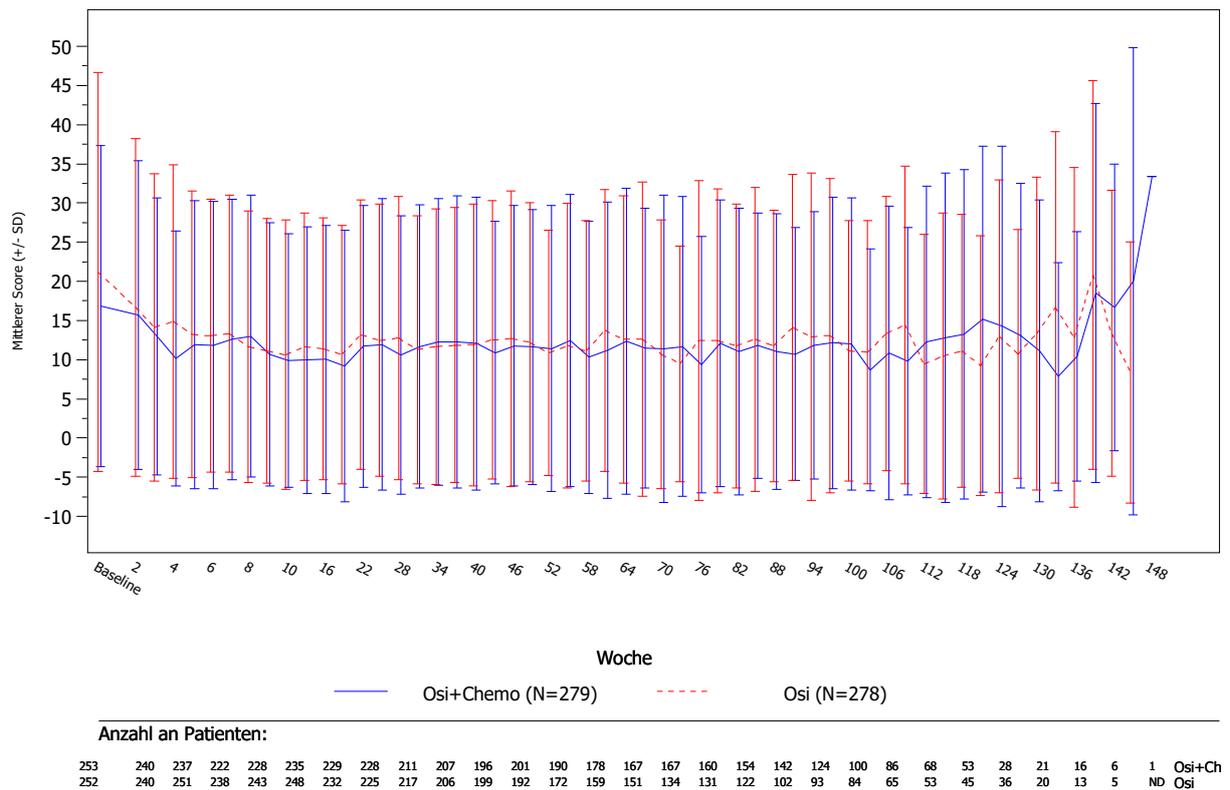


Abbildung 4-19: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

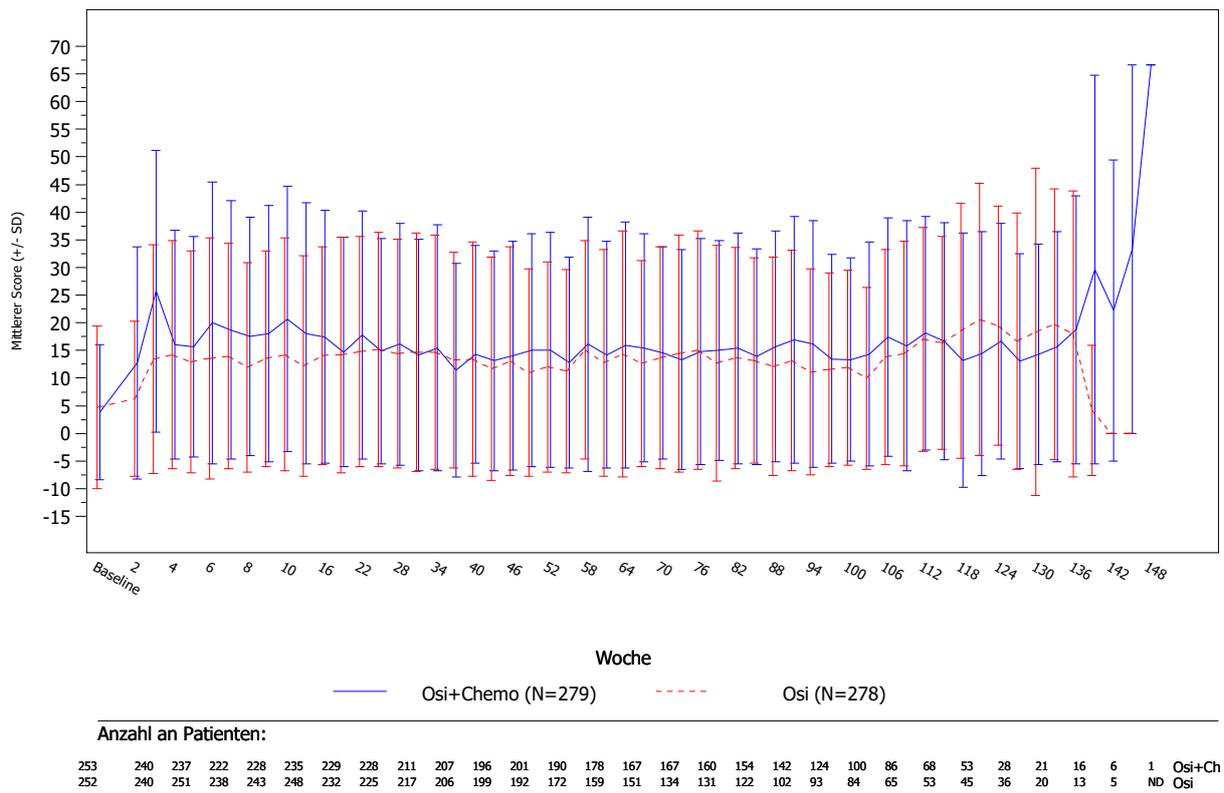


Abbildung 4-20: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 –Wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

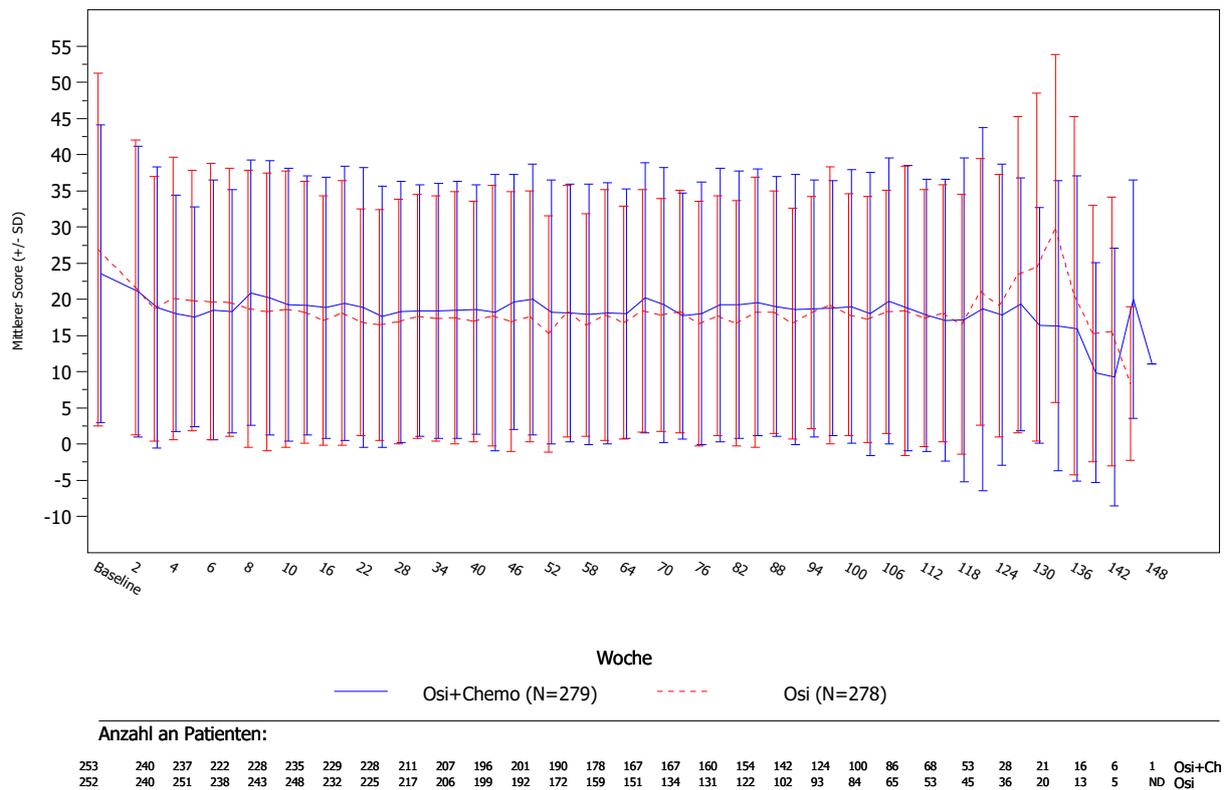


Abbildung 4-21: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

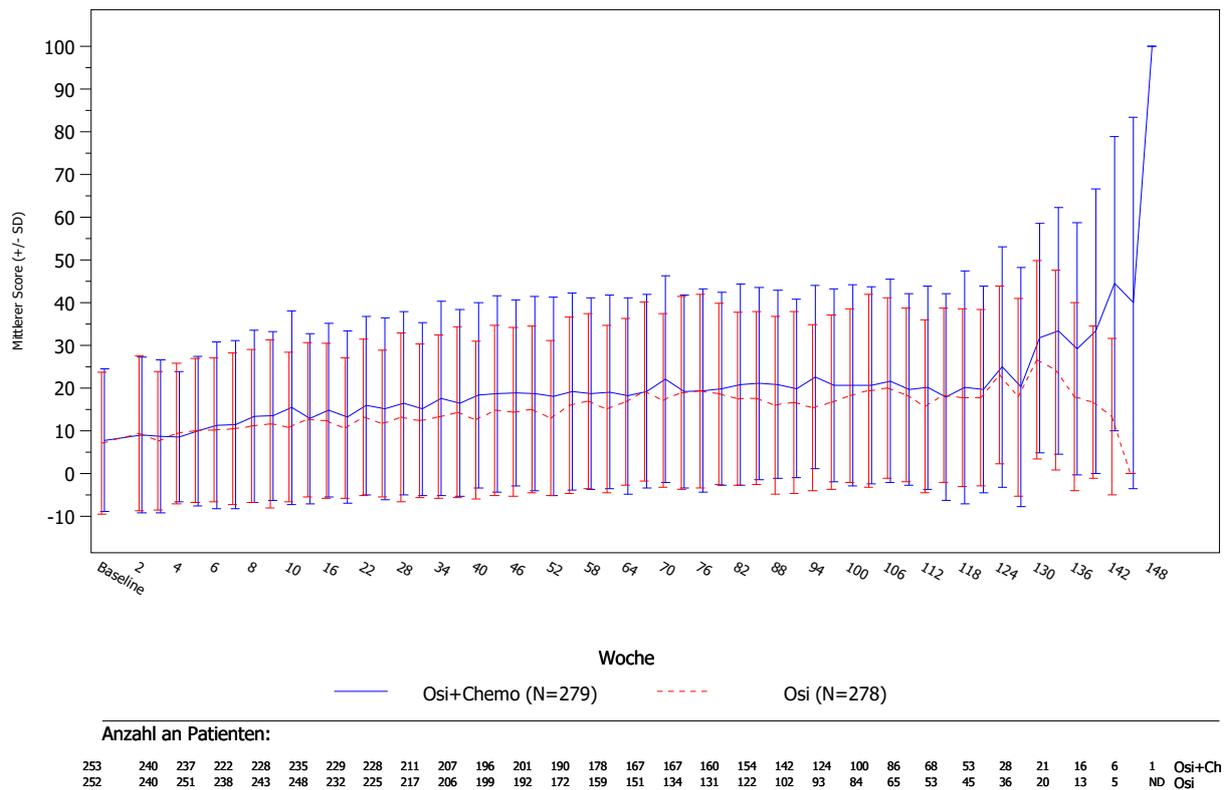


Abbildung 4-22: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

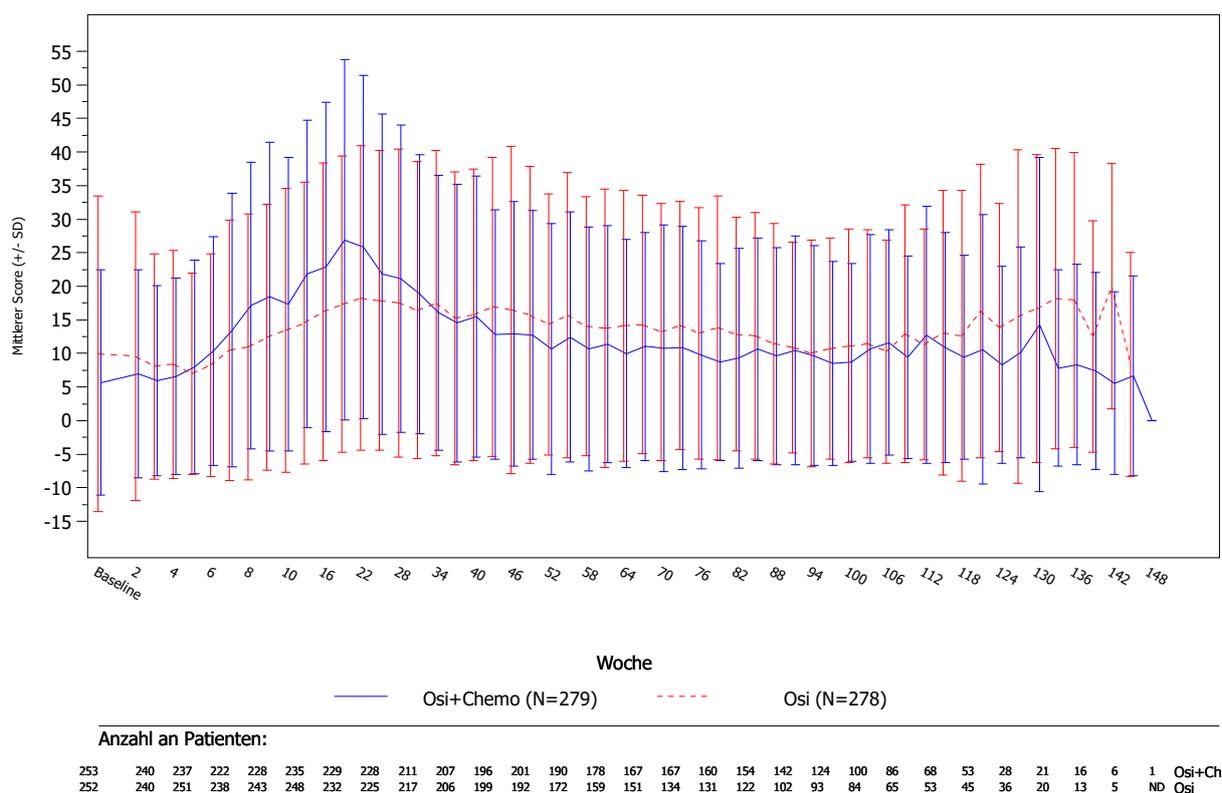


Abbildung 4-23: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 – Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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 Morbidität: EQ-5D VAS - RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>EQ-5D VAS</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten. Die erste Komponente ist ein deskriptiver Part, welcher aus Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Ängste/Depressionen besteht. Die zweite Komponente ist die VAS. Bei der VAS handelt es sich um eine vertikale Skala, auf der die Patient:innen ihren aktuellen Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit) einstufen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EQ-5D VAS wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der EQ-5D VAS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Im Dossier werden nur die Ergebnisse der EQ-5D VAS dargestellt. Die Darstellung erfolgt als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EQ-5D VAS erfolgte objektiv und unverblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

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

4.3.1.3.5.1 Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-31 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 94 konstant über 70%. Für den Studienarm Osimertinib + Chemo fiel der Rücklauf zu Woche 106 auf 69,6%. Für den Osimertinib-Arm fiel die Rücklaufquote zu Woche 100 auf 69,1%.

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^{a/} Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
FLAURA-2				
Baseline	251/279	252/278	90,0	90,6
Woche 4	233/279	248/277	83,5	89,5
Woche 7	229/271	246/273	84,5	90,1
Woche 10	238/268	246/265	88,8	92,8
Woche 16	225/262	227/252	85,9	90,1
Woche 22	226/260	216/246	86,9	87,8
Woche 28	207/253	197/235	81,8	83,8
Woche 34	205/247	193/228	83,0	84,6
Woche 40	194/242	176/213	80,2	82,6
Woche 46	194/235	169/202	82,6	83,7
Woche 52	180/230	150/192	78,3	78,1
Woche 58	167/217	144/178	77,0	80,9
Woche 64	156/204	125/162	76,5	77,2
Woche 70	156/199	120/151	78,4	79,5
Woche 76	144/185	111/140	77,8	79,3
Woche 82	139/175	106/127	79,4	83,5
Woche 88	122/162	89/116	75,3	76,7
Woche 94	114/149	84/107	76,5	78,5
Woche 100	90/128	65/94	70,3	69,1
Woche 106	78/112	60/80	69,6	75,0
Woche 112	56/81	50/65	69,1	76,9
Woche 118	45/59	43/55	76,3	78,2
Woche 124	21/42	32/49	50,0	65,3
Woche 130	14/27	20/31	51,9	64,5

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^{a/} Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 136	12/20	11/18	60,0	61,1
Woche 142	6/13	3/7	46,2	42,9
Woche 148	1/3	0/2	33,3	0,0

Datenschnitt: 03.04.2023.

a: Die Anzahl der Fragebögen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala.

b: Ein Fragebogen, von dem erwartet wird, dass er zu einem geplanten Beurteilungszeitpunkt ausgefüllt wird, z.B. ein Fragebogen von Patient:innen, die nicht verstorben sind, die zum geplanten Beurteilungszeitpunkt nicht zur Nachbeobachtung verloren oder aus der Studie ausgeschieden sind, wobei Patient:innen in Ländern ohne verfügbare Übersetzung ausgeschlossen sind. Bei Patient:innen, bei denen die Krankheit fortgeschritten ist, wird das Datum des Fortschreitens der Krankheit, das Datum des zweiten Fortschreitens der Krankheit oder der Stichtag der primären PFS-Analyse herangezogen, um zu beurteilen, ob die Patient:innen zum angegebenen Beurteilungszeitpunkt noch unter PRO-Follow-up stehen.

c: 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: (8)

4.3.1.3.5.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EQ-5D VAS								
Durchschnitt über alle Visiten	246	71,94 (18,257)	1,26 (0,789)	249	71,28 (19,465)	2,49 (0,790)	-1,23 [-3,418; 0,964] 0,2717	-0,10 [-0,275; 0,078] 0,2725
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Im Durchschnitt zeigten sich zur EQ-5D-VAS über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen Osimertinib + Chemo-Behandlung und Kontrolle (Tabelle 4-32).

Abbildung 4-24 zeigt den grafischen Verlauf der mittleren Veränderung für den EQ-5D VAS.

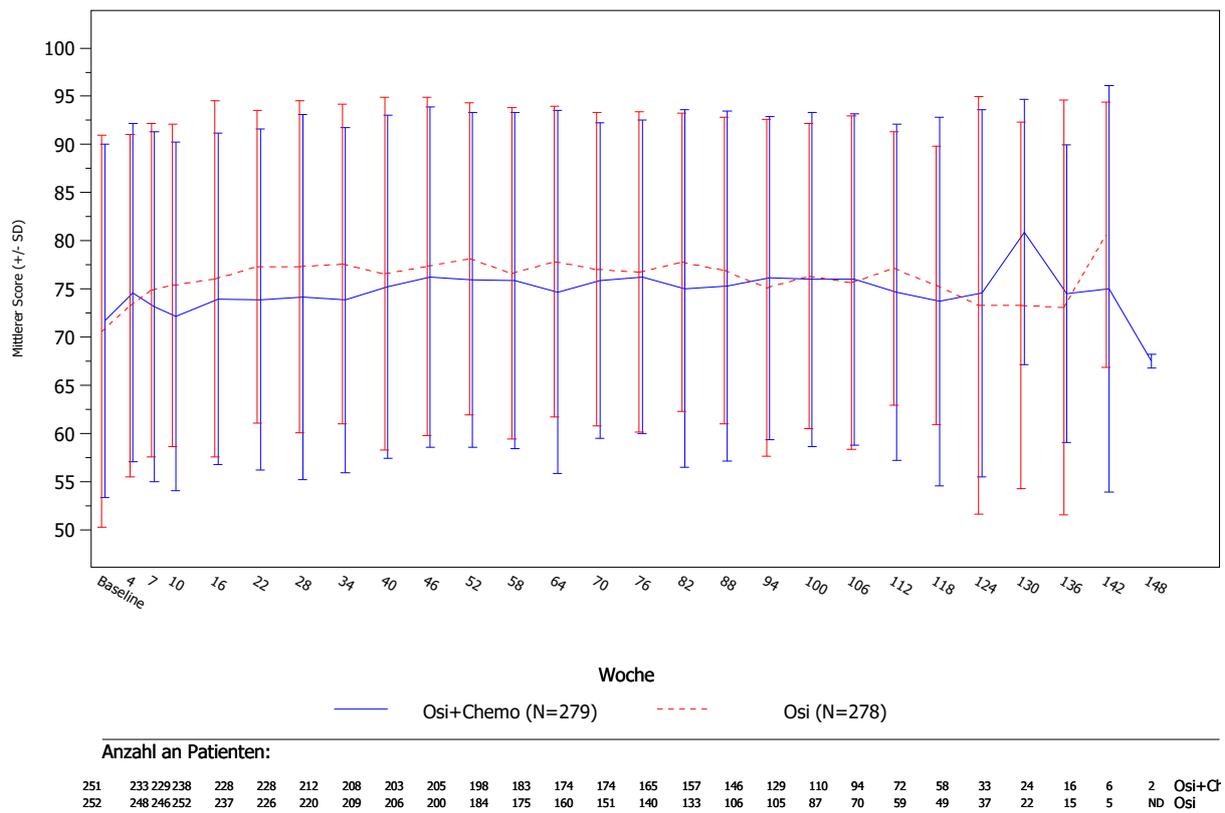


Abbildung 4-24: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EQ-5D-VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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 Morbidität: PGIS - RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt PGIS

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>PGIS</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der PGIS wurde in der Studie FLAURA-2 zur Bewertung der Symptomatik der Patient:innen herangezogen und ist Bestandteil eines indikationsübergreifenden Fragebogens, welcher zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Patient:innen eingesetzt wird. Der PGIS wird von den Patient:innen selbst ausgefüllt. Die Beurteilung der Krankheitsschwere erfolgt hierbei auf einer Item-Skala von „0“ (keine Symptome) bis „5“ (sehr schwere Symptome).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der PGIS wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der PGIS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIS 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts PGIS erfolgte objektiv und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Endpunkts PGIS erfolgte unverblindet. Die Analyse der 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

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

4.3.1.3.6.1 Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten des PGIS. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 94 konstant über 70%. Die Rücklaufquote für den Osimertinib + Chemo-Arm fiel zu Woche 106 auf 69,6% und für den Osimertinib-Arm zu Woche 100 auf 69,1%.

Tabelle 4-35 Rücklaufquoten für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquoten ^c (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
FLAURA-2				
Baseline	248/279	251/278	88,9	90,3
Woche 4	232/279	247/277	83,2	89,2
Woche 7	227/271	244/273	83,8	89,4
Woche 10	236/268	245/265	88,1	92,5
Woche 16	225/262	226/252	85,9	89,7
Woche 22	224/260	216/246	86,2	87,8
Woche 28	206/253	197/235	81,4	83,8
Woche 34	204/247	193/228	82,6	84,6
Woche 40	194/242	175/213	80,2	82,2
Woche 46	193/235	169/202	82,1	83,7
Woche 52	180/230	150/192	78,3	78,1
Woche 58	167/217	144/178	77,0	80,9
Woche 64	156/204	125/162	76,5	77,2
Woche 70	155/199	120/151	77,9	79,5
Woche 76	143/185	111/140	77,3	79,3
Woche 82	138/175	106/127	78,9	83,5
Woche 88	122/162	89/116	75,3	76,7
Woche 94	114/149	84/107	76,5	78,5
Woche 100	90/128	65/94	70,3	69,1
Woche 106	78/112	60/80	69,6	75,0
Woche 112	56/81	50/65	69,1	76,9
Woche 118	45/59	43/55	76,3	78,2
Woche 124	21/42	32/49	50,0	65,3
Woche 130	14/27	20/31	51,9	64,5

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquoten ^c (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 136	12/20	11/18	60,0	61,1
Woche 142	6/13	3/7	46,2	42,9
Woche 148	1/3	0/2	33,3	0,0

Datenschnitt: 03.04.2023.

a: Die Anzahl der Fragebögen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala.

b: Ein Fragebogen, von dem erwartet wird, dass er zu einem geplanten Beurteilungszeitpunkt ausgefüllt wird, z.B. ein Fragebogen von Patient:innen, die nicht verstorben sind, die zum geplanten Beurteilungszeitpunkt nicht zur Nachbeobachtung verloren oder aus der Studie ausgeschieden sind, wobei Patient:innen in Ländern ohne verfügbare Übersetzung ausgeschlossen sind. Bei Patient:innen, bei denen die Krankheit fortgeschritten ist, wird das Datum des Fortschreitens der Krankheit, das Datum des zweiten Fortschreitens der Krankheit oder der Stichtag der primären PFS-Analyse herangezogen, um zu beurteilen, ob die Patient:innen zum angegebenen Beurteilungszeitpunkt noch unter PRO-Follow-up stehen.

c: 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: (8)

4.3.1.3.6.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PGIS								
Durchschnitt über alle Visiten	242	1,58 (1,404)	-0,16 (0,052)	248	1,75 (1,474)	-0,24 (0,052)	0,09 [-0,056; 0,231] 0,2303	0,11 [-0,069; 0,286] 0,2310
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Im Durchschnitt zeigten sich zur PGIS über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen Osimertinib + Chemo-Behandlung und Osimertinib (Tabelle 4-36).

Abbildung 4-25 zeigt den grafischen Verlauf der mittleren Veränderung für den PGIS.

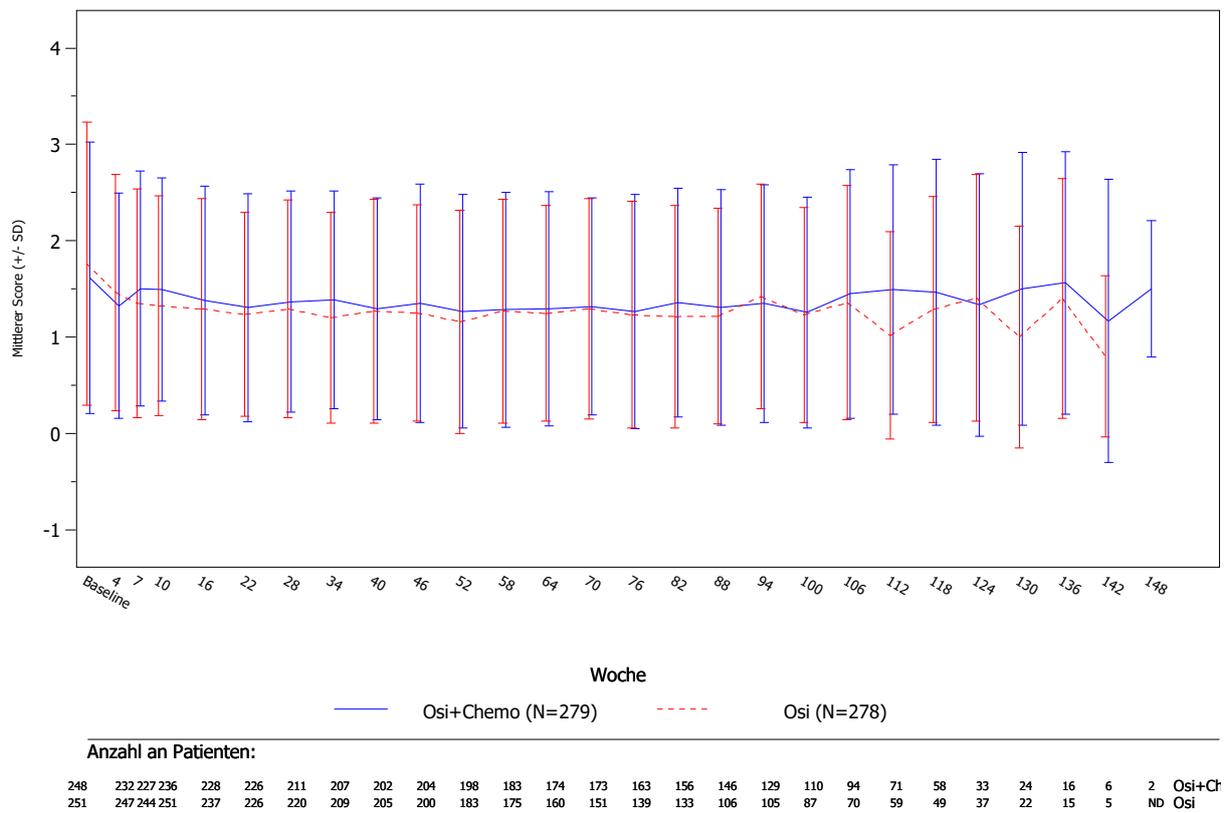


Abbildung 4-25: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein valides und zuverlässiges Messinstrument, welches indikationsübergreifend eingesetzt wird. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die dazu dienen die Symptome, die Funktionalität und den Gesundheitszustand von Patient:innen zu untersuchen. In der FLAURA-2 Studie wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.</p> <p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zum globalen Gesundheitstatus. Die Patient:innen sollen beim Ausfüllen der Fragen den Gesundheitszustand der letzten Woche bewerten und die jeweiligen Fragen auf einer Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr viel) beantworten. Für jede Skala wird ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde ab C1D1, an Tag 22 und Tag 43 (± 1 Tag) sowie ab Tag 64 alle 6 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) erfolgte objektiv und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) erfolgte unverblindet. Die Analyse der FAS erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.7.1 Rücklaufquoten

Die Beschreibung der Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.3 (Tabelle 4-23).

4.3.1.3.7.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Physische Funktion								
Durchschnitt über alle Visiten	253	78,66 (20,301)	1,91 (0,801)	253	75,97 (23,065)	4,62 (0,809)	-2,71 [-4,941; -0,469] 0,0178	-0,21 [-0,386; -0,036] 0,0180
Rollenfunktion								
Durchschnitt über alle Visiten	253	76,94 (25,927)	1,09 (1,064)	253	72,86 (30,011)	3,98 (1,074)	-2,89 [-5,862; 0,079] 0,0564	-0,17 [-0,344; 0,005] 0,0566
Kognitive Funktion								
Durchschnitt über alle Visiten	253	85,64 (16,202)	-2,75 (0,716)	253	85,51 (19,884)	-0,43 (0,721)	-2,32 [-4,314; -0,321] 0,0230	-0,20 [-0,377; -0,028] 0,0231
Emotionale Funktion								
Durchschnitt über alle Visiten	253	74,60 (20,395)	6,22 (0,784)	253	74,47 (21,904)	7,45 (0,789)	-1,23 [-3,420; 0,951] 0,2678	-0,10 [-0,273; 0,076] 0,2684
Soziale Funktion								
Durchschnitt über alle Visiten	253	75,69 (23,496)	0,09 (1,005)	253	74,18 (27,870)	5,40 (1,013)	-5,31 [-8,115; -2,511] 0,0002	-0,33 [-0,506; -0,155] 0,0002
Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand								
Durchschnitt über alle Visiten	253	65,91 (19,451)	3,04 (0,796)	253	63,77 (21,564)	5,51 (0,802)	-2,47 [-4,691; -0,250] 0,0293	-0,19 [-0,369; -0,019] 0,0294

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
Datenschnitt: 03.04.2023. 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 wurden. 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)								

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen zeigte sich zu den Items Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, der jedoch nicht klinisch relevant war (siehe Tabelle 4-39).

Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-31 zeigen die grafischen Verläufe der mittleren Veränderung für den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen.

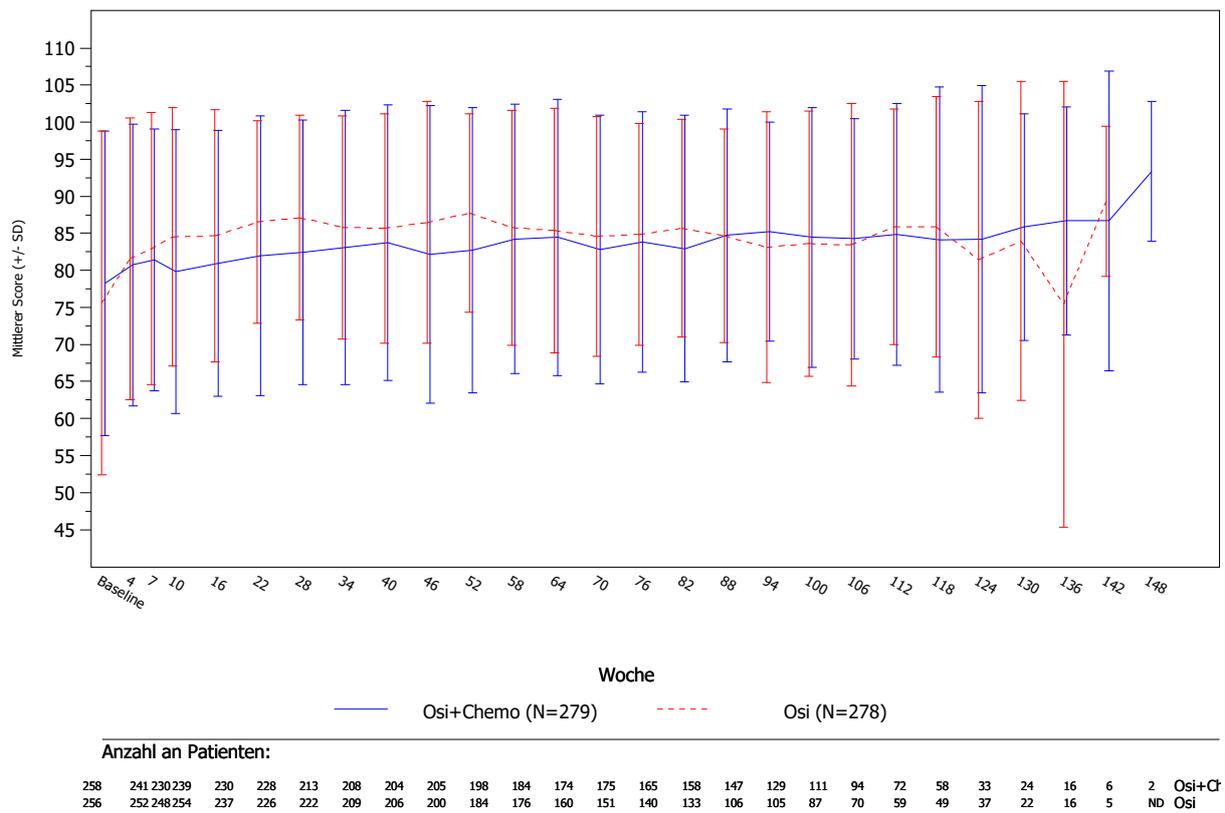


Abbildung 4-26: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Physische Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

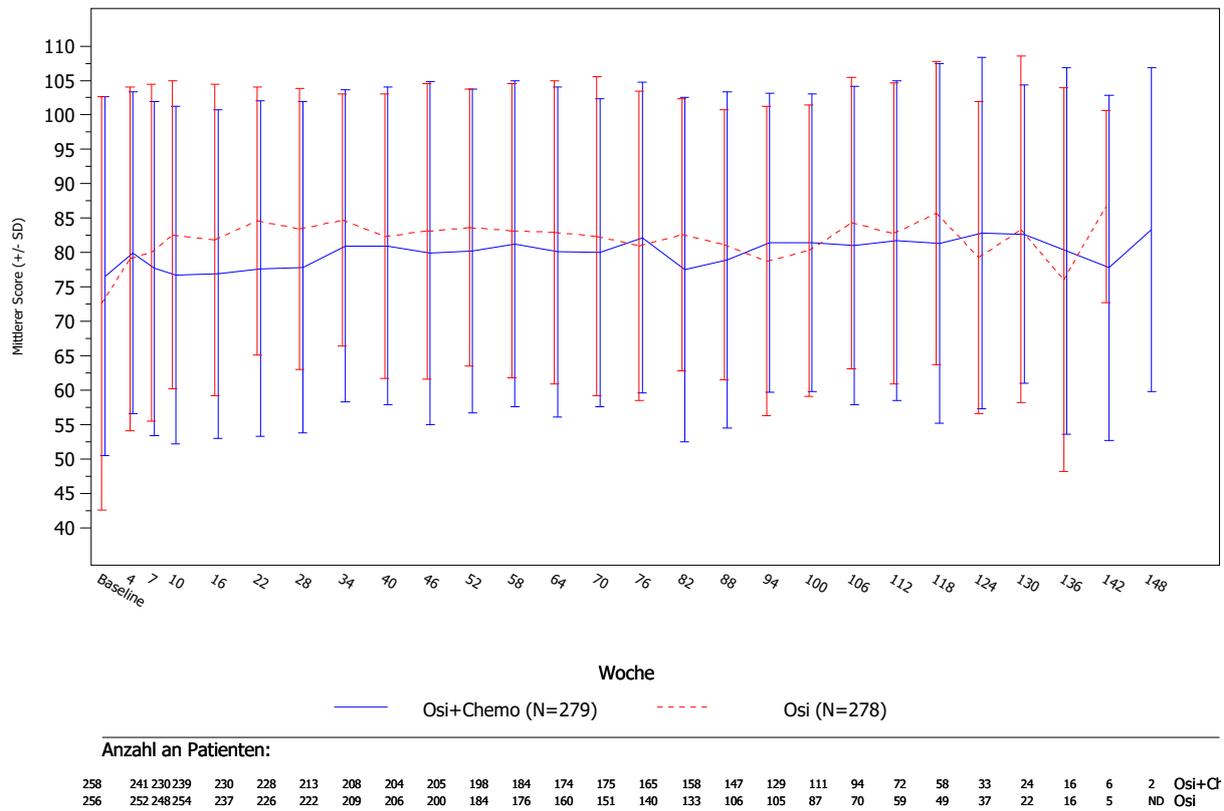


Abbildung 4-27: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Rollenfunktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

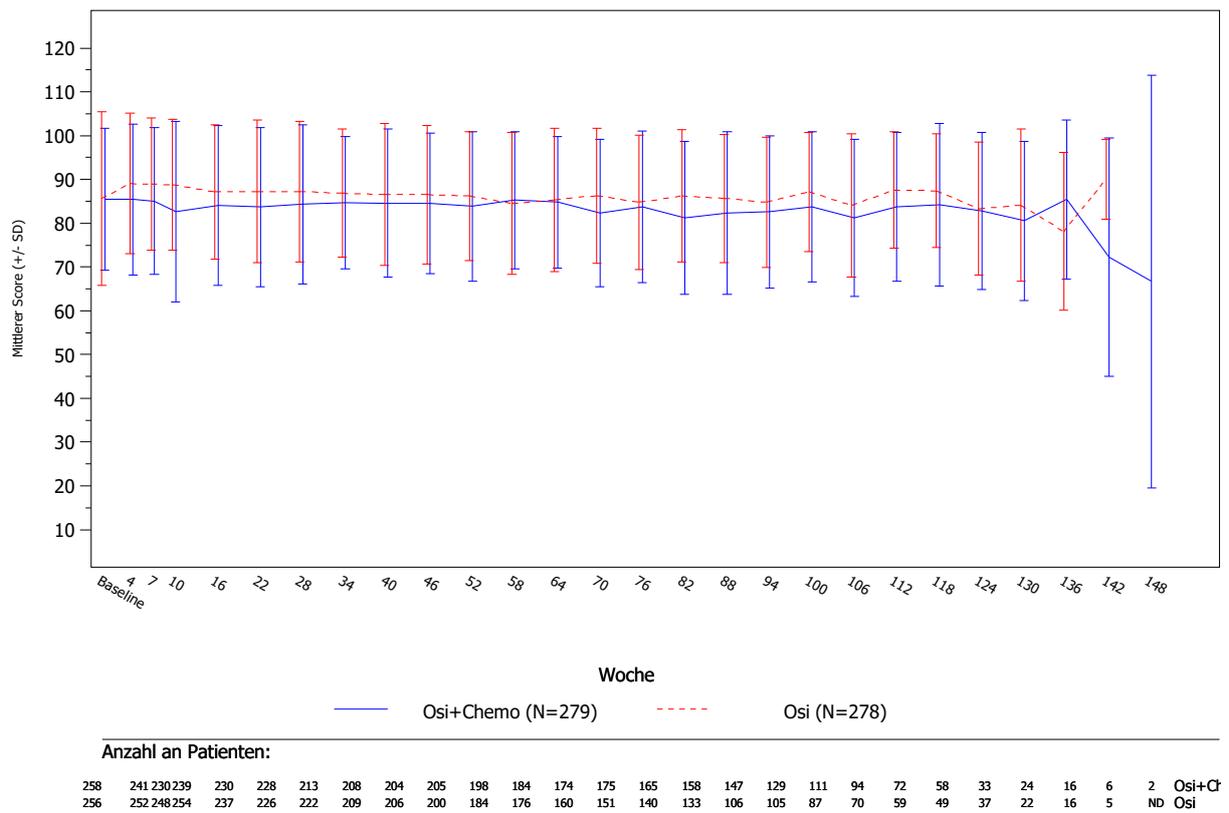


Abbildung 4-28: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Kognitive Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

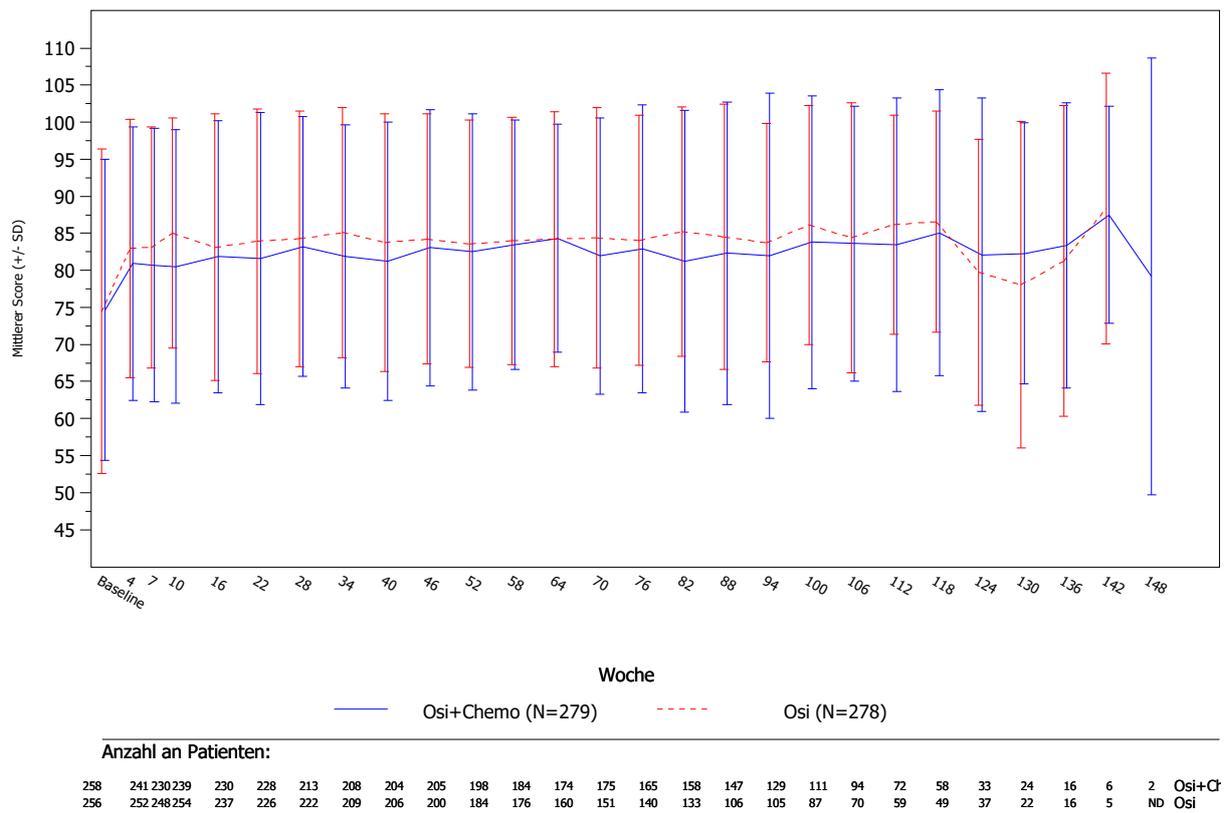


Abbildung 4-29: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Emotionale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

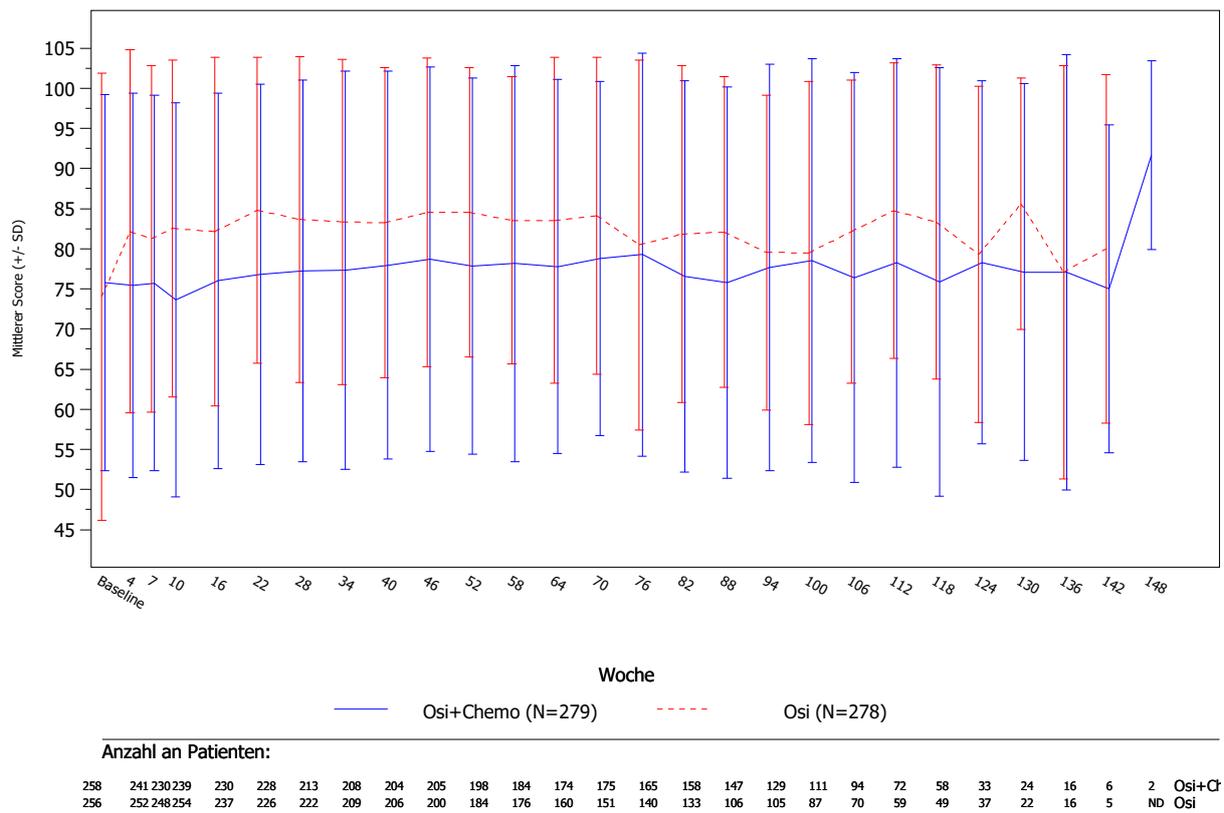


Abbildung 4-30: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Soziale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

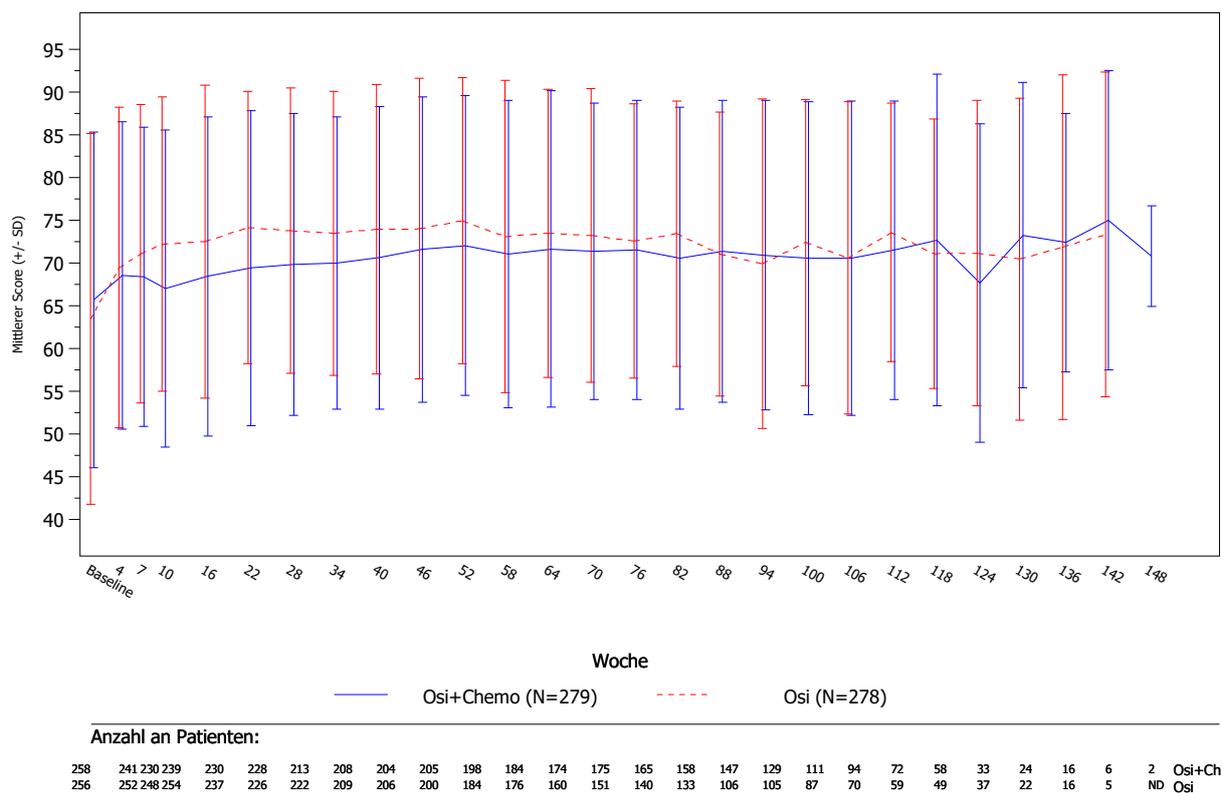


Abbildung 4-31: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskala – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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.

4.3.1.3.8 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 4-40: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>UE</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Ein UE wurde definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes nach der Verabreichung des Arzneimittels, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wurde oder nicht. Ein UE kann ein ungünstiges und unabsichtliches Zeichen (z.B. abnormale Laborbefunde), Symptom (z.B. Übelkeit, Brustschmerzen), oder eine Krankheit sein, die temporär mit dem Gebrauch des Arzneimittels assoziiert war, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zum Arzneimittel bestand.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung über den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich des 28-tägigen Follow-up Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>UE wurden nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 25.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 5.0) herangezogen.</p> <p><u>Analysepopulationen</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.</p> <p>Bei der Analyse der UE wird ein stratifizierter Log-Rank-Test zur Ermittlung des p-Wertes verwendet. Die Wirkung von Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib wird anhand einer HR und eines zweiseitigen 95%-KI geschätzt, die direkt aus den U- und V-Statistiken gewonnen wurden. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) <ul style="list-style-type: none"> ○ Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis: Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, organisierte Lungenentzündung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose. ○ Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): Für das UE von besonderem Interesse Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) wurde gemäß MedDRA SMQs zwischen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie unterschieden (8). ○ Hämatologische Toxizitäten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeiten jeweils ab 10 Patient:innen und 1% in einem Studienarm. <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> 03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-41: 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Jedoch erfolgten sowohl die Gabe der Studienmedikation als auch die Erhebung des Endpunkts UE durch die Prüffärzt:innen unverblindet. Die Analyse der SAS-Population erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Jedoch liegen für die Einteilung der unerwünschten Ereignisse in schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) klar definierte Kriterien vor, anhand derer eine objektive Einstufung der unerwünschten Ereignisse möglich ist.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft werden.

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.

4.3.1.3.8.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
UE	276 (100)	0,1 [0,1; 0,2]	268 (97,5)	0,3 [0,3; 0,3]	2,04 [1,70; 2,45] <0,0001
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	176 (63,8)	3,1 [2,7; 6,9]	75 (27,3)	NE [NE; NE]	3,32 [2,58; 4,27] <0,0001
SUE	104 (37,7)	NE [NE; NE]	53 (19,3)	NE [NE; NE]	2,10 [1,53; 2,87] <0,0001
Therapieabbruch aufgrund von UE	132 (47,8)	23,1 [12,7; NE]	17 (6,2)	NE [NE; NE]	6,01 [4,35; 8,31] <0,0001

Studie	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Die Ergebnisse für die UE, schwere UE, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 4-42 dargestellt.

UE traten in der Studie FLAURA-2 in beiden Studienarmen auf (Osimertinib + Chemo: 100%; Osimertinib: 97,5%). Die Ereigniszeitanalyse ergab einen statistisch signifikanten Nachteil für Osimertinib + Chemo hinsichtlich der UE (HR [95%-KI]: 2,04 [1,70; 2,45]; p<0,0001). Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 63,8% der Patient:innen ebenfalls häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 27,3% der Patient:innen. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,32 [2,58; 4,27]; p<0,0001). SUE wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 37,7% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 19,3% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 2,10 [1,53; 2,87]; p<0,0001). Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden unter Osimertinib + Chemo häufiger beobachtet als unter Osimertinib (Osimertinib + Chemo: 47,8%; Osimertinib: 6,2%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 6,01 [4,35; 8,31]; p<0,0001).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-32 bis Abbildung 4-35) veranschaulicht.

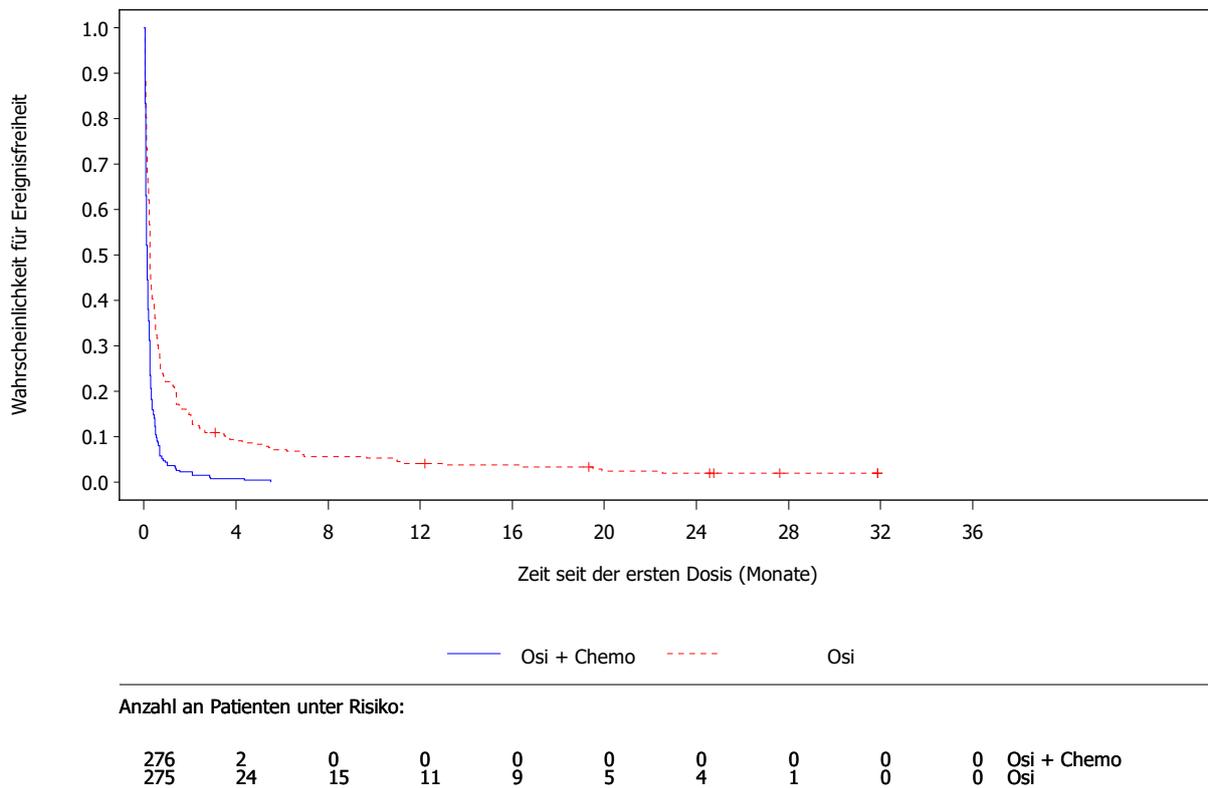


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

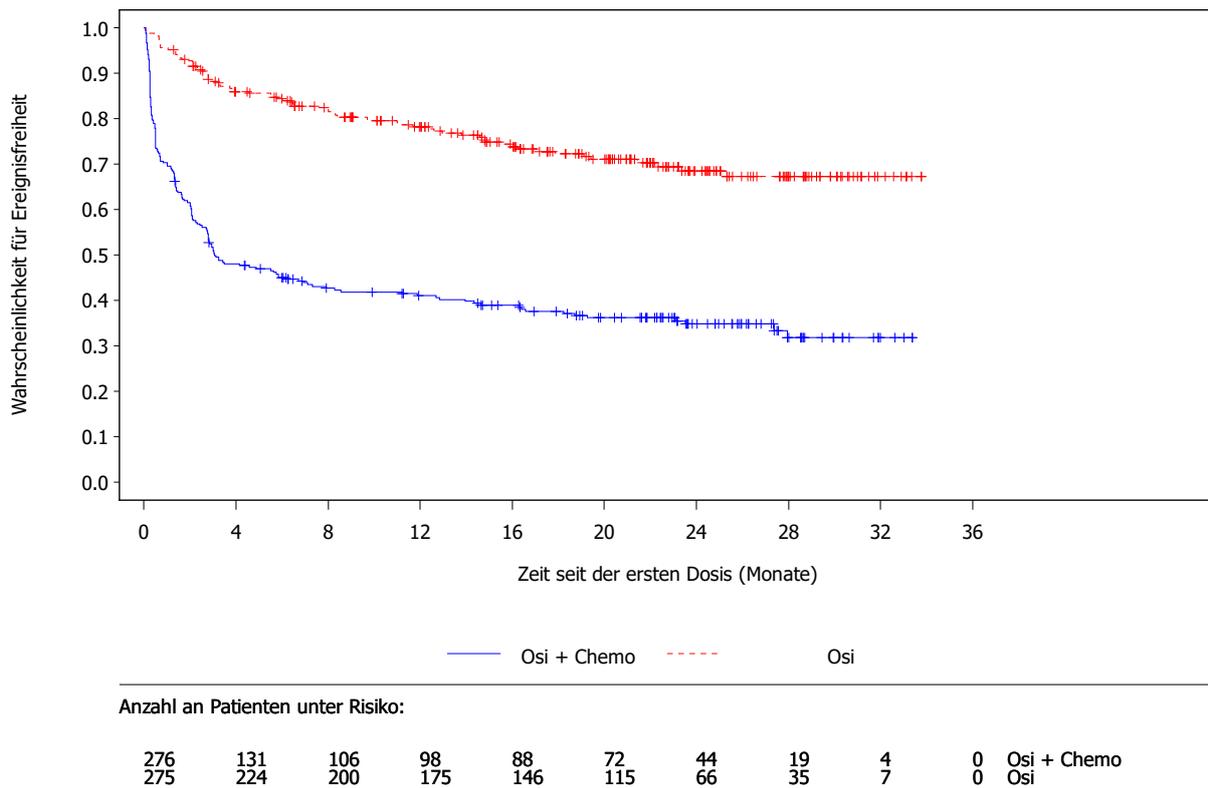


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE mit CTCAE Grad ≥ 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

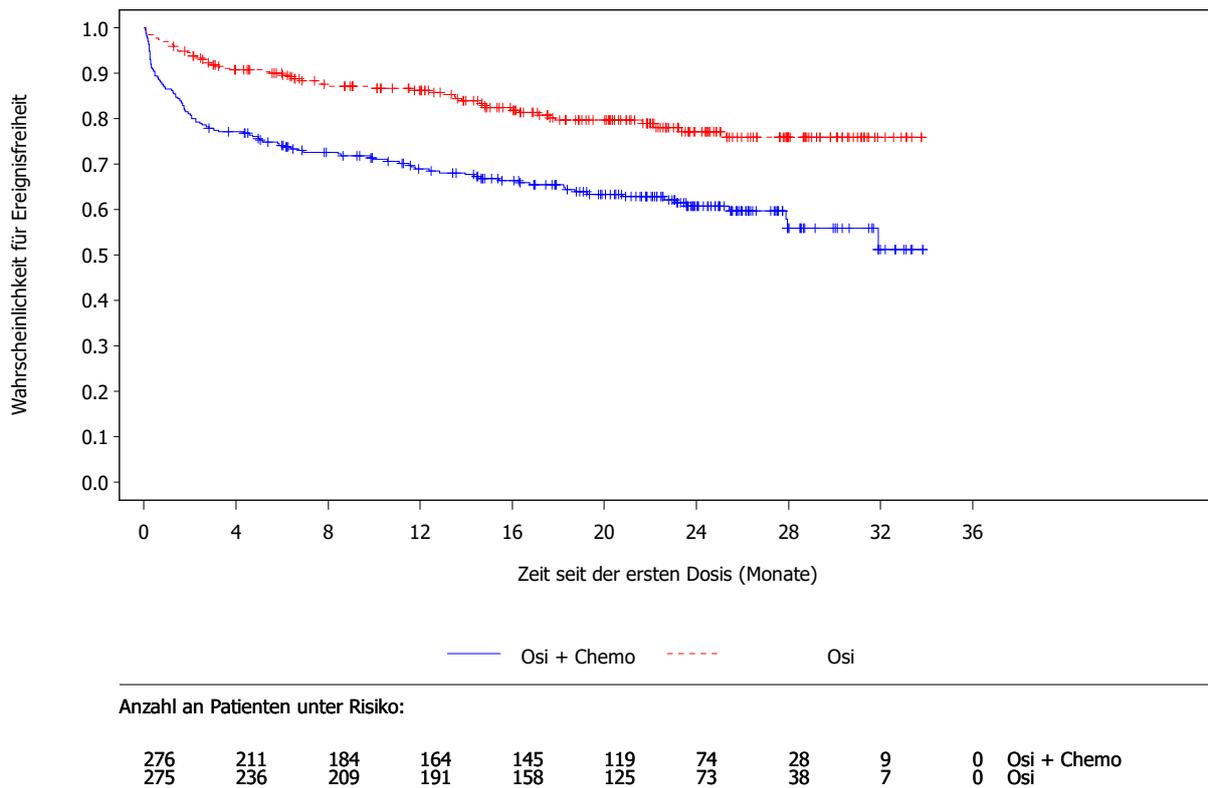


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

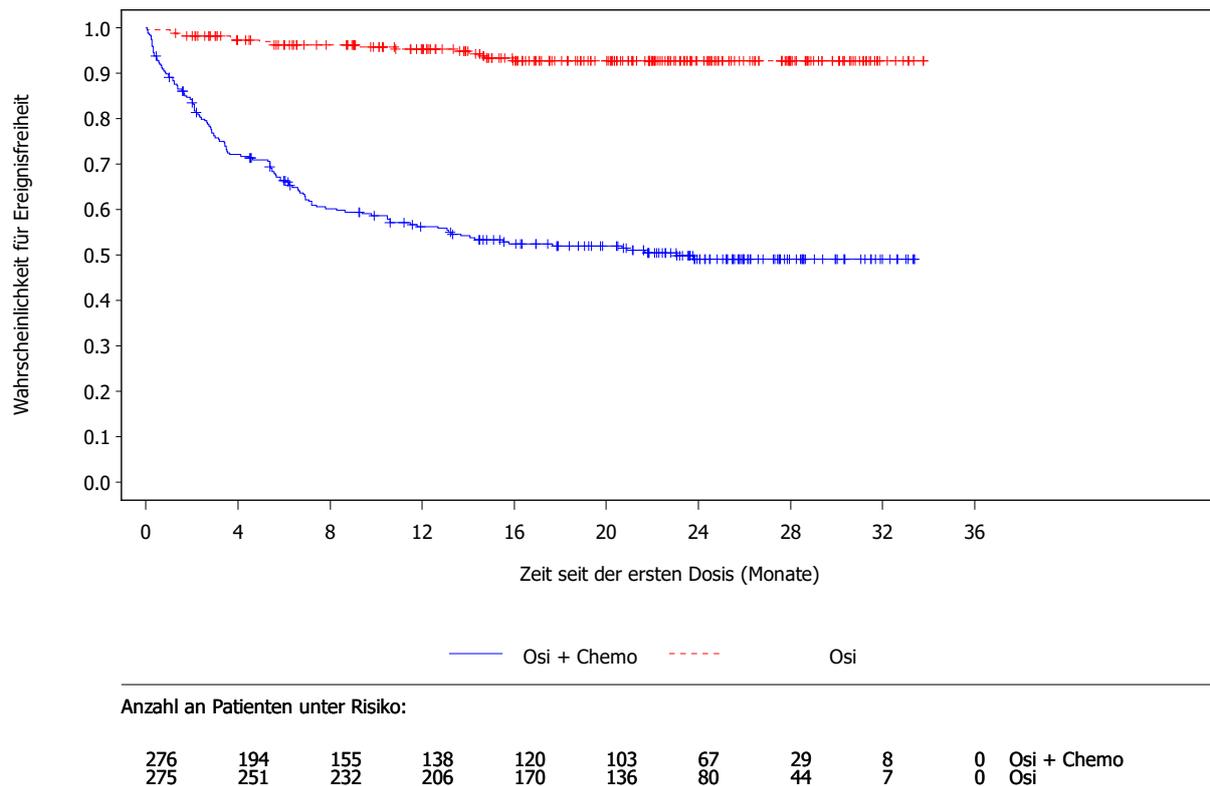


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

4.3.1.3.8.2 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 4-43 dargestellt. Alle nicht statistisch signifikanten Effekte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und bei $\geq 1\%$ der Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	167 (60,5)	4,3 [2,3; 10,5]	89 (32,4)	NE [NE; NE]	2,46 [1,92; 3,15] <0,0001
<i>Asthenie</i>	26 (9,4)	NE [NE; NE]	7 (2,5)	NE [NE; NE]	3,30 [1,67; 6,53] 0,0006
<i>Ermüdung</i>	76 (27,5)	NE [NE; NE]	26 (9,5)	NE [NE; NE]	2,97 [2,01; 4,38] <0,0001
<i>Fieber</i>	31 (11,2)	NE [NE; NE]	15 (5,5)	NE [NE; NE]	2,01 [1,13; 3,59] 0,0178
<i>Gesichtsödem</i>	10 (3,6)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	3,72 [1,20; 11,53] 0,0230
<i>Ödem peripher</i>	42 (15,2)	NE [NE; NE]	12 (4,4)	NE [NE; NE]	3,08 [1,81; 5,26] <0,0001
<i>Unwohlsein</i>	19 (6,9)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	4,34 [1,88; 10,02] 0,0006
Augenerkrankungen	51 (18,5)	NE [NE; NE]	29 (10,5)	NE [NE; NE]	1,77 [1,14; 2,74] 0,0108
<i>Tränensekretion verstärkt</i>	16 (5,8)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	5,92 [2,29; 15,32] 0,0002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Es liegt kein statistisch signifikantes Ereignis vor (siehe Anhang 4-G)				
<i>Schluckauf</i>	11 (4,0)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	5,37 [1,73; 16,67] 0,0036
<i>Schmerzen im Oropharynx</i>	18 (6,5)	NE [NE; NE]	7 (2,5)	NE [NE; NE]	2,39 [1,09; 5,23] 0,0296

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

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Es liegt kein statistisch signifikantes Ereignis vor (siehe Anhang 4-G)				
<i>Ausschlag</i>	77 (27,9)	NE [NE; NE]	57 (20,7)	NE [NE; NE]	1,45 [1,03; 2,03] 0,0330
<i>Nagelerkrankung</i>	3 (1,1)	NE [NE; NE]	10 (3,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,11; 0,997] 0,0493
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	52 (18,8)	NE [NE; NE]	26 (9,5)	NE [NE; NE]	1,97 [1,26; 3,06] 0,0029
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	174 (63,0)	2,8 [2,1; 3,5]	48 (17,5)	NE [NE; NE]	4,67 [3,57; 6,12] <0,0001
<i>Anämie</i>	128 (46,4)	NE [NE; NE]	22 (8,0)	NE [NE; NE]	5,61 [4,05; 7,75] <0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	11 (4,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0010
<i>Leukopenie</i>	35 (12,7)	NE [NE; NE]	11 (4,0)	NE [NE; NE]	3,02 [1,69; 5,38] 0,0002
<i>Neutropenie</i>	68 (24,6)	NE [NE; NE]	9 (3,3)	NE [NE; NE]	5,26 [3,36; 8,23] <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	51 (18,5)	NE [NE; NE]	12 (4,4)	NE [NE; NE]	3,70 [2,26; 6,06] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	226 (81,9)	0,3 [0,2; 0,4]	171 (62,2)	2,6 [1,4; 5,3]	2,06 [1,68; 2,53] <0,0001
<i>Erbrechen</i>	73 (26,4)	NE [NE; NE]	17 (6,2)	NE [NE; NE]	3,90 [2,58; 5,90] <0,0001
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	22 (8,0)	NE [NE; NE]	7 (2,5)	NE [NE; NE]	2,90 [1,40; 6,02] 0,0041
<i>Mundtrockenheit</i>	15 (5,4)	NE [NE; NE]	4 (1,5)	NE [NE; NE]	3,24 [1,32; 7,97] 0,0104

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

Studie SOC <i>PT</i>	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
<i>Obstipation</i>	81 (29,3)	NE [NE; NE]	28 (10,2)	NE [NE; NE]	3,02 [2,07; 4,41] <0,0001
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	20 (7,2)	NE [NE; NE]	7 (2,5)	NE [NE; NE]	2,57 [1,21; 5,47] 0,0142
<i>Übelkeit</i>	119 (43,1)	NE [NE; NE]	28 (10,2)	NE [NE; NE]	4,54 [3,28; 6,30] <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	103 (37,3)	NE [NE; NE]	75 (27,3)	NE [NE; NE]	1,49 [1,11; 2,00] 0,0082
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	11 (4,0)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	5,22 [1,68; 16,22] 0,0042
<i>Schwindelgefühl</i>	32 (11,6)	NE [NE; NE]	16 (5,8)	NE [NE; NE]	1,91 [1,09; 3,37] 0,0247
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Es liegt kein statistisch signifikantes Ereignis vor (siehe Anhang 4-G)				
<i>Konjunktivitis</i>	16 (5,8)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	3,81 [1,55; 9,38] 0,0036
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (9,1)	NE [NE; NE]	7 (2,5)	NE [NE; NE]	3,16 [1,58; 6,32] 0,0011
Psychiatrische Erkrankungen	50 (18,1)	NE [NE; NE]	28 (10,2)	NE [NE; NE]	1,79 [1,15; 2,80] 0,0099
<i>Schlaflosigkeit</i>	34 (12,3)	NE [NE; NE]	18 (6,5)	NE [NE; NE]	1,88 [1,09; 3,23] 0,0232
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	137 (49,6)	12,1 [6,7; NE]	81 (29,5)	NE [NE; NE]	2,01 [1,54; 2,62] <0,0001
<i>Appetit vermindert</i>	85 (30,8)	NE [NE; NE]	26 (9,5)	NE [NE; NE]	3,35 [2,30; 4,86] <0,0001
<i>Hypomagnesiämie</i>	18 (6,5)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	4,30 [1,83; 10,13] 0,0008

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
Untersuchungen	170 (61,6)	4,9 [3,0; 7,2]	98 (35,6)	NE [NE; NE]	2,20 [1,73; 2,80] <0,0001
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	56 (20,3)	NE [NE; NE]	21 (7,6)	NE [NE; NE]	2,68 [1,71; 4,19] <0,0001
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	48 (17,4)	NE [NE; NE]	13 (4,7)	NE [NE; NE]	3,37 [2,04; 5,56] <0,0001
<i>Gamma- Glutamyltransferase erhöht</i>	17 (6,2)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	4,95 [2,01; 12,17] 0,0005
<i>Gewicht erhöht</i>	13 (4,7)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	3,52 [1,32; 9,37] 0,0119
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	46 (16,7)	NE [NE; NE]	12 (4,4)	NE [NE; NE]	3,26 [1,95; 5,46] <0,0001
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	44 (15,9)	NE [NE; NE]	18 (6,5)	NE [NE; NE]	2,47 [1,50; 4,07] 0,0004
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	62 (22,5)	NE [NE; NE]	16 (5,8)	NE [NE; NE]	3,58 [2,29; 5,58] <0,0001
<i>Renale Kreatininclearance vermindert</i>	13 (4,7)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0004
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	51 (18,5)	NE [NE; NE]	19 (6,9)	NE [NE; NE]	2,67 [1,67; 4,27] <0,0001
<i>Transaminasen erhöht</i>	10 (3,6)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	3,80 [1,23; 11,80] 0,0206
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (14,9)	NE [NE; NE]	25 (9,1)	NE [NE; NE]	1,63 [1,004; 2,64] 0,0481

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Die Ereigniszeitanalysen zu UE jeglichen Schweregrades (Auftreten bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen) nach SOC/PT zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-43).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für 60,5% der Patient:innen im Vergleich zu 32,4% im Osimertinib-Arm ein UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 2,46 [1,92; 3,15]; p<0,0001). Bei den zugehörigen PT zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo für Asthenie (HR [95%-KI]: 3,30 [1,67; 6,53]; p=0,0006), Ermüdung (HR [95%-KI]: 2,97 [2,01; 4,38]; p<0,0001), Fieber (HR [95%-KI]: 2,01 [1,13; 3,59]; p=0,0178), Gesichtssödem (HR [95%-KI]: 3,72 [1,20; 11,53]; p=0,0230), Ödem peripher (HR [95%-KI]: 3,08 [1,81; 5,26]; p<0,0001) und Unwohlsein (HR [95%-KI]: 4,34 [1,88; 10,02]; p=0,0006).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 18,5% der Patient:innen im Vergleich zu 10,5% ein UE in der SOC Augenerkrankungen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für eine UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,77 [1,14; 2,74]; p=0,0108). Für den untergeordneten PT Tränensekretion verstärkt ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 5,92 [2,29; 15,32]; p=0,0002).

Für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Osimertinib + Chemo-Arm wurden die PT Schluckauf (4,0% der Patient:innen) und Schmerzen im Oropharynx (6,5% der Patient:innen) häufiger beobachtet als bei Patient:innen unter Osimertinib (Schluckauf: 0,4% bzw. Schmerzen im Oropharynx: 2,5%). Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo war in beiden Fällen statistisch signifikant (Schluckauf: HR [95%-KI]: 5,37 [1,73; 16,67]; p=0,0036; Schmerzen im Oropharynx: HR [95%-KI]: 2,39 [1,09; 5,23]; p=0,0296).

Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Im Osimertinib + Chemo-Arm trat bei 27,9% der Patient:innen im Vergleich zu 20,7% im Osimertinib-Arm ein UE des PT Ausschlag ein. Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,45 [1,03; 2,03]; $p=0,0330$). Im Gegensatz dazu traten UE des PT Nagelerkrankung im Osimertinib + Chemo-Arm seltener auf (1,1%), als im Osimertinib-Arm (3,6%). Dieser Unterschied zugunsten von Osimertinib + Chemo war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,34 [0,11; 0,997]; $p=0,0493$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 18,8% der Patient:innen im Vergleich zu 9,5% ein UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo war das Risiko für ein UE im Vergleich zum Osimertinib-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,97 [1,26; 3,06]; $p=0,0029$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 63,0% der Patient:innen im Vergleich zu 17,5% ein UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein solches Ereignis im Vergleich zum Osimertinib-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 4,67 [3,57; 6,12]; $p<0,0001$). Im Osimertinib + Chemo-Arm trat bei 46,4% der Patient:innen im Vergleich zu 8,0% ein UE des PT Anämie auf. Die Ereigniszeitanalyse ergab einen statistisch signifikanten Nachteil für Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 5,61 [4,05; 7,75]; $p<0,0001$). Im Osimertinib + Chemo-Arm trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für 4,0% der Patient:innen im Vergleich zu 0,0% ein UE des PT Febrile Neutropenie ein. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p=0,0010$). Auch UEs der PTs Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie traten im Osimertinib + Chemo-Arm häufiger auf als im Osimertinib-Arm. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo war das Risiko für ein UE des PT Leukopenie (HR [95%-KI]: 3,02 [1,69; 5,38]; $p=0,0002$), des PT Neutropenie (HR [95%-KI]: 5,26 [3,36; 8,23]; $p<0,0001$) und des PT Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 3,70 [2,26; 6,06]; $p<0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht.

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 81,9% der Patient:innen im Vergleich zu 62,2% ein UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,06 [1,68; 2,53]; $p<0,0001$). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo zeigten sich für die zugehörigen PT Erbrechen (HR [95%-KI]: 3,90 [2,58; 5,90]; $p<0,0001$), Gastroösophageale Refluxerkrankung (HR [95%-KI]: 2,90 [1,40; 6,02]; $p=0,0041$), Mundtrockenheit (HR [95%-KI]: 3,24 [1,32; 7,97]; $p=0,0104$), Obstipation (HR [95%-KI]: 3,02 [2,07; 4,41]; $p<0,0001$), Schmerzen Oberbauch (HR [95%-KI]: 2,57 [1,21; 5,47]; $p=0,0142$) und Übelkeit (HR [95%-KI]: 4,54 [3,28; 6,30]; $p<0,0001$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 37,3% der Patient:innen im Vergleich zu 27,3% ein UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,49 [1,11; 2,00]; $p=0,0082$). Das Risiko, ein Ereignis des PT Periphere sensorische Neuropathie zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 5,22 [1,68; 16,22]; $p=0,0042$). Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für den Osimertinib + Chemo-Arm des zugehörigen PT Schwindelgefühl (HR [95%-KI]: 1,91 [1,09; 3,37]; $p=0,0247$).

Für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Ein Ereignis des PT Konjunktivitis trat im Osimertinib + Chemo-Arm mit 5,8% der Patient:innen häufiger auf als im Osimertinib-Arm mit 1,1% der Patient:innen. Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 3,81 [1,55; 9,38]; $p=0,0036$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 9,1% der Patient:innen im Vergleich zu 2,5% ein UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,16 [1,58; 6,32]; $p=0,0011$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 18,1% der Patient:innen im Vergleich zu 10,2% ein UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,79 [1,15; 2,80]; $p=0,0099$).

Das Risiko, ein Ereignis des zugehörigen PT Schlaflosigkeit zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,88 [1,09; 3,23]; $p=0,0232$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 49,6% der Patient:innen im Vergleich zu 29,5% ein UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,01 [1,54; 2,62]; $p<0,0001$). Dieser Nachteil für die Therapie mit Osimertinib + Chemo zeigte sich auch auf Ebene der zugehörigen PT Appetit vermindert und Hypomagnesiämie. Das Risiko ein Ereignis dieser PT zu erleiden war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo statistisch signifikant erhöht (Appetit vermindert: HR [95%-KI]: 3,35 [2,30; 4,86]; $p<0,0001$; Hypomagnesiämie: HR [95%-KI]: 4,30 [1,83; 10,13]; $p=0,0008$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 61,6% der Patient:innen im Vergleich zu 35,6% ein UE der SOC Untersuchungen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,20 [1,73; 2,80]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo zeigte sich auch in den zugehörigen PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Gewicht erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt, Renale Kreatininclearance vermindert, Thrombozytenzahl vermindert, Transaminasen erhöht. Das Risiko, ein Ereignis des PT Alanintransferase erhöht (HR [95%-KI]: 2,68 [1,71; 4,19]; $p < 0,0001$), Aspartataminotransferase erhöht (HR [95%-KI]: 3,37 [2,04; 5,56]; $p < 0,0001$), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (HR [95%-KI]: 4,95 [2,01; 12,17]; $p = 0,0005$), oder Gewicht erhöht (HR [95%-KI]: 3,52 [1,32; 9,37]; $p = 0,0119$) zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm statistisch signifikant erhöht. Für den PT Kreatinin im Blut erhöht ergab die Ereigniszeitanalyse ein HR von 3,26 (HR [95%-KI]: 3,26 [1,95; 5,46]; $p < 0,0001$), für den PT Leukozytenzahl erniedrigt ein HR von 2,47 (HR [95%-KI]: 2,47 [1,50; 4,07]; $p = 0,0004$) und für den PT Neutrophilenzahl erniedrigt ein HR von 3,58 (HR [95%-KI]: 3,58 [2,29; 5,58]; $p < 0,0001$). Das Risiko ein Ereignis der PT Thrombozytenzahl vermindert oder Transaminasen erhöht zu erleiden, war unter Osimertinib + Chemo ebenfalls statistisch signifikant erhöht (Thrombozytenzahl vermindert: HR [95%-KI]: 2,67 [1,67; 4,27]; $p < 0,0001$; Transaminasen erhöht: HR [95%-KI]: 3,80 [1,23; 11,80]; $p = 0,0206$). Im Osimertinib + Chemo-Arm trat bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts für 4,7% der Patient:innen im Vergleich zu 0,0% ein UE des PT Renale Kreatininclearance vermindert ein. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0004$).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 14,9% der Patient:innen im Vergleich zu 9,1% ein UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,63 [1,004; 2,64]; $p = 0,0481$).

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

Insgesamt traten in der Studie keine unerwarteten Sicherheitssignale auf. Es wurden mehr UE im Osimertinib + Chemo-Arm als im Vergleichsarm beobachtet. Die beobachteten UE waren auf gut charakterisierte chemotherapiebedingte PT wie Anämie, Übelkeit, Neutropenie, verminderter Appetit, Erbrechen, Verstopfung, Ermüdung, Neutrophilen-Anzahl erniedrigt, Thrombozytopenie, Kreatinin im Blut erhöht, Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase erhöht sowie Ödem peripher zurückzuführen.

Die häufigsten UE, die im Osimertinib-Arm beobachtet wurden, waren Diarrhö, Ausschlag, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut. Diese entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib. Ergänzend zu der Auswertung nach SOC und PT wurde eine Analyse von ausgewählten UE von klinischem Interesse durchgeführt, die für eine Therapie mit Osimertinib oder Pemetrexed oder Carbo- oder Cisplatin relevant sind. Dies betrifft sowohl hämatologische (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie) als auch nicht-hämatologische (Hauterkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, Fatigue, Paronychie) Toxizitäten.

Die beobachteten UE unter Therapie mit Osimertinib + Chemo waren im zeitlichen Verlauf der Behandlung vor allem in der Induktionsphase (in den ersten 0-3 Monaten) vorherrschend und zum Großteil milden Schweregrades 1-2 (siehe Abbildung 4-36, (66)). Über die die folgenden Monate wurde eine Abnahme sowohl in der Häufigkeit der beschriebenen UE als auch in ihrer Intensität beobachtet. Dieser Verlauf ist durch die nur zum Anfang der Therapie verabreichte Chemotherapie zu erklären, deren Nebenwirkungen gut beschrieben sind und denen in der Regel durch entsprechende Begleitmedikation, Dosismodifikation oder auch durch Therapieabbruch der Chemotherapie begegnet werden kann (1, 67-69).

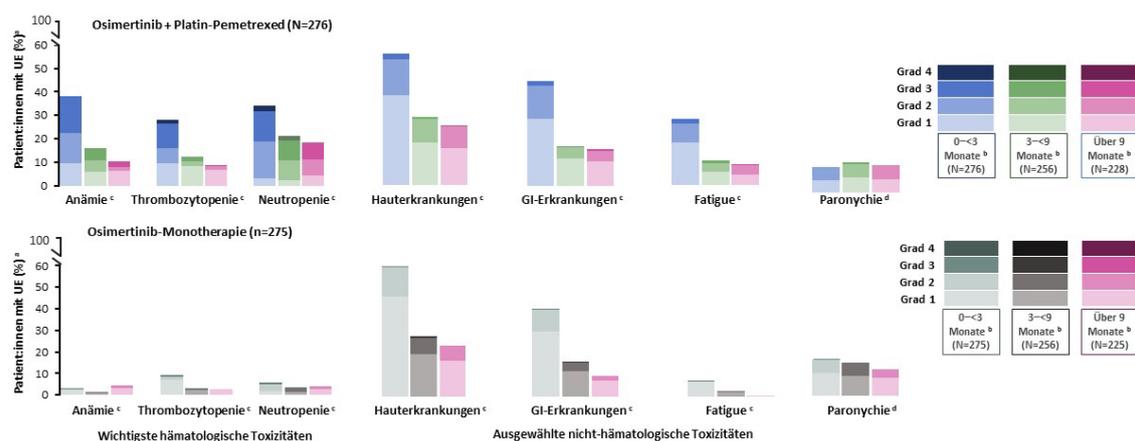


Abbildung 4-36: Häufigkeit ausgewählter UE (Schweregrade 1-4) im zeitlichen Verlauf der Kombinationstherapie.

a: Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie wurden nur einfach gewertet. Patient:innen mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden entsprechend in jeder dieser Kategorien gezählt.

b: Beinhaltet UE mit Start innerhalb der angegebenen Monate für Patient:innen, die zu Beginn des jeweiligen Zeitraums noch eine Therapie erhielten.

c: UE wurden zu Kategorien zusammengefasst (Anämie beinhaltet Anämie und erniedrigtes Hämoglobin; Thrombozytopenie beinhaltet Thrombozytopenie und erniedrigte Thrombozytenzahl; Neutropenie beinhaltet Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl; Haut- und subkutane Erkrankungen beinhalteten trockene Haut, Paronychie, Pruritus und Hautausschlag; GI-Erkrankungen beinhalteten Diarrhoe und Stomatitis; Fatigue beinhaltet Asthenie und Fatigue).

d: Bevorzugter Begriff.

VTE, ILD/Pneumonitis (Gruppenbezeichnung) und febrile Neutropenie (bevorzugter Begriff) werden aufgrund von geringem Auftreten hier nicht dargestellt (jeweils $\leq 10\%$ in beiden Behandlungsarmen).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Abbildung adaptiert nach Lee et al. 2024 (66)

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,6)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	3,80 [1,23; 11,79] 0,0207
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	97 (35,1)	NE [NE; NE]	6 (2,2)	NE [NE; NE]	7,19 [4,88; 10,61] <0,0001
<i>Anämie</i>	55 (19,9)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	7,68 [4,55; 12,99] <0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	11 (4,0)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0010
<i>Neutropenie</i>	37 (13,4)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	6,44 [3,43; 12,06] <0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	19 (6,9)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	4,44 [1,92; 10,23] 0,0005
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (7,2)	NE [NE; NE]	4 (1,5)	NE [NE; NE]	3,83 [1,72; 8,53] 0,0010
Untersuchungen	62 (22,5)	NE [NE; NE]	16 (5,8)	NE [NE; NE]	3,56 [2,28; 5,55] <0,0001
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	31 (11,2)	NE [NE; NE]	2 (0,7)	NE [NE; NE]	6,00 [3,03; 11,87] <0,0001
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	21 (7,6)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <0,0001

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Die Ergebnisse für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem statistisch signifikantem Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-44 dargestellt.

Die Ereigniszeitanalysen zu schweren UE nach SOC/PT zeigten bzgl. der definierten Responsekriterien für die CTCAE-Grad ≥ 3 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen der Osimertinib + Chemo-Behandlung und dem Osimertinib-Arm.

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 3,6% der Patient:innen im Vergleich zu 0,7% ein UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,80 [1,23; 11,79]; p=0,0207). Ergebnisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 7,19 [4,88; 10,61]; p<0,0001). Dieser Nachteil zeigte sich auch auf Ebene der zugehörigen PT Anämie (HR [95%-KI]: 7,68 [4,55; 12,99]; p<0,0001), Febrile Neutropenie (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0010), Neutropenie (HR [95%-KI]: 6,44 [3,43; 12,06]; p<0,0001) und Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 4,44 [1,92; 10,23]; p=0,0005).

Im Osimertinib + Chemo-Arm trat für 7,2% der Patient:innen im Vergleich zu 1,5% ein UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein. Unter Therapie mit Osimertinib + Chemo wurde das Risiko für ein UE im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,83 [1,72; 8,53]; p=0,0010).

Für die SOC Untersuchungen konnten im Osimertinib + Chemo-Arm mit 22,5% der Patient:innen häufiger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) beobachtet werden als im Osimertinib-Arm mit 5,8% der Patient:innen. Dieser Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 3,56 [2,28; 5,55]; $p < 0,0001$). Bei den zugehörigen PT Neutrophilenzahl erniedrigt und Thrombozytenzahl vermindert zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Osimertinib + Chemo (Neutrophilenzahl erniedrigt: HR [95%-KI]: 6,00 [3,03; 11,87]; $p < 0,0001$; Thrombozytenzahl vermindert: HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p < 0,0001$).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle nicht statistisch signifikanten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.4 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (6,5)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (4,7)	NE [NE; NE]	4 (1,5)	NE [NE; NE]	2,90 [1,12; 7,50] 0,0283
Untersuchungen	10 (3,6)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	5,16 [1,58; 16,83] 0,0066
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Die Ergebnisse für die SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1% Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem statistisch signifikantem Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Die Ereigniszeitanalysen zu SUE nach SOC/PT zeigten bzgl. der definierten Responsekriterien für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen dem Osimertinib + Chemo-Arm und dem Osimertinib-Arm.

Im Osimertinib + Chemo -Arm trat für 6,5% der Patient:innen im Vergleich zu 0,0% ein SUE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 2,90 [1,12; 7,50]; $p = 0,0283$) und der SOC Untersuchungen zeigten in der Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm (HR [95%-KI]: 5,16 [1,58; 16,83]; $p = 0,0066$).

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

4.3.1.3.8.5 UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Hämatologische Toxizitäten	197 (71,4)	2,1 [1,4; 2,4]	66 (24,0)	NE [NE; NE]	4,30 [3,35; 5,51] <0,0001
ILD und Pneumonitis	9 (3,3)	NE [NE; NE]	10 (3,6)	NE [NE; NE]	0,86 [0,35; 2,13] 0,7502
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	26 (9,4)	NE [NE; NE]	10 (3,6)	NE [NE; NE]	2,31 [1,20; 4,45] 0,0120
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Hämatologische Toxizitäten	122 (44,2)	NE [NE; NE]	10 (3,6)	NE [NE; NE]	7,24 [5,13; 10,22] <0,0001
ILD und Pneumonitis	2 (0,7)	NE [NE; NE]	5 (1,8)	NE [NE; NE]	0,40 [0,09; 1,74] 0,2203
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	12 (4,3)	NE [NE; NE]	3 (1,1)	NE [NE; NE]	3,28 [1,19; 9,02] 0,0216
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)		Osimertinib (N ^a =275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2					
Hämatologische Toxizitäten	23 (8,3)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	6,47 [2,91; 14,41] <0,0001
ILD und Pneumonitis	3 (1,1)	NE [NE; NE]	6 (2,2)	NE [NE; NE]	0,49 [0,13; 1,80] 0,2806
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	4 (1,4)	NE [NE; NE]	0 (0,0)	NE [NE; NE]	NC [NC; NC] 0,0455
Datenschnitt: 03.04.2023. a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. d: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Die Ergebnisse für die (schweren (S)) UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-46, Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 dargestellt.

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad zeigten sich für die UE Hämatologische Toxizitäten (HR [95%-KI]: 4,30 [3,35; 5,51]; p<0,0001) und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (HR [95%-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; p=0,0120) signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm.

Innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse wurden ebenfalls die UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) beobachtet. Es zeigte sich für beide UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 7,24 [5,13; 10,22]; p<0,0001; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: 3,28 [1,19; 9,02]; p=0,0216).

Für die SUE von besonderem Interesse zeigten sich ebenfalls für die beiden SUE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Osimertinib + Chemo-Armes (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 6,47 [2,91; 14,41]; p<0,0001; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; p=0,0455).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle nicht statistisch signifikanten (schweren (S)) UE von besonderem Interesse befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.8.6 Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)	Osimertinib (N ^a =275)
	n (%) ^b	n (%) ^b
FLAURA-2		
Therapieabbruch UE	132 (47,8)	17 (6,2)
Therapieabbruch von Osimertinib	30 (10,9)	17 (6,2)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	5 (1,8)	6 (2,2)
<i>Pneumonie</i>	4 (1,4)	1 (0,4)
<i>Pneumonitis</i>	3 (1,1)	3 (1,1)
<i>Auswurfraction verkleinert</i>	3 (1,1)	0
Therapieabbruch von Carboplatin/Cisplatin	46 (16,7)	NA
<i>Thrombozytopenie</i>	6 (2,2)	NA
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	5 (1,8)	NA
<i>Anämie</i>	4 (1,4)	NA
<i>Übelkeit</i>	4 (1,4)	NA
<i>Renale Kreatininclearance vermindert</i>	3 (1,1)	NA
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	3 (1,1)	NA
<i>Neutropenie</i>	3 (1,1)	NA
<i>Erbrechen</i>	3 (1,1)	NA
<i>Pneumonie</i>	3 (1,1)	NA
Therapieabbruch von Pemetrexed	119 (43,1)	NA
<i>Anämie</i>	14 (5,1)	NA
<i>Neutropenie</i>	13 (4,7)	NA
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	12 (4,3)	NA
<i>Renale Kreatininclearance vermindert</i>	9 (3,3)	NA
<i>Thrombozytopenie</i>	7 (2,5)	NA
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	6 (2,2)	NA
<i>Ermüdung</i>	6 (2,2)	NA
<i>Glomeruläre Filtrationsrate vermindert</i>	4 (1,4)	NA
<i>Übelkeit</i>	4 (1,4)	NA
<i>Pneumonie</i>	3 (1,1)	NA

Studie PT	Osimertinib + Chemo (N ^a =276)	Osimertinib (N ^a =275)
	n (%) ^b	n (%) ^b
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	3 (1,1)	NA
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	3 (1,1)	NA
<i>Appetit vermindert</i>	3 (1,1)	NA

Datenschnitt: 03.04.2023.
a: Anzahl analysierter Patient:innen.
b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (8)

Es kam bei einem höheren Anteil an Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE (n=132 (47,8%)) im Vergleich zum Osimertinib-Arm (n=17 (6,2%)) (siehe Tabelle 4-49). Der Therapieabbruch erfolgte zum größten Teil aufgrund der Therapie mit Pemetrexed (n=119 (43,1%)). Bei 46 Patient:innen (16,7%) kam es zudem zu einem Therapieabbruch von Carboplatin/Cisplatin aufgrund eines UE. Zu einem Therapieabbruch von Osimertinib aufgrund eines UE kam es bei einem ähnlichen Anteil an Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm (n=30 (10,9%)) und im Osimertinib-Arm (n=17 (6,2%)).

Die am häufigsten berichteten UE, die zu einem Therapieabbruch von Osimertinib sowohl im Osimertinib + Chemo- als auch im Osimertinib-Arm geführt haben, waren UE aus den PT Interstitielle Lungenerkrankungen (n=5 (1,8%) vs. n=6 (2,2%)), Pneumonie (n=4 (1,4%) vs. n=1 (0,4%)) und Pneumonitis (beide n=3 (1,1%)). Bei 3 Patient:innen (1,1%) im Osimertinib + Chemo-Arm kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE aus dem PT Auswurfraction verkleinert.

Zu einem Therapieabbruch von Carboplatin/Cisplatin und/oder Pemetrexed kam es zum Großteil durch Laboranomalien. Die am häufigsten aufgetretenen Abbruchgründe von Carboplatin/Cisplatin waren aus dem PT Thrombozytopenie (n=6 (2,2%)), Neutrophilenzahl erniedrigt (n=5 (1,8%)), Anämie (n=4 (1,8%)) und Übelkeit (n=4 (1,4%)). Bei jeweils 3 Patient:innen (1,1%) waren UE aus den PT Renale Kreatininclearance vermindert, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutropenie, Erbrechen und Pneumonie der Therapieabbruchsgrund.

Als Abbruchgründe für Pemetrexed kamen am häufigsten UE aus den PT Anämie (n=14 (5,1%)), Neutropenie (n=13 (4,7%)), Kreatinin im Blut erhöht (n=12 (4,3%)), Renale Kreatininclearance vermindert (n=9 (3,3%)) und Thrombozytopenie (n=7 (2,5%)) vor.

4.3.1.3.9 Sicherheit: PRO-CTCAE - RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt PRO-CTCAE

Studie	Operationalisierung
FLAURA-2	<p>PRO-CTCAE</p> <p><u>Definition</u></p> <p>Der patientenberichtete Endpunkt PRO-CTCAE dient der Erhebung der Tolerierbarkeit der Behandlung aus der Patientenperspektive. Für die Studie FLAURA-2 wurden für den Endpunkt PRO-CTCAE die folgenden neun Symptome als relevant angesehen: Wunden im Mund oder Rachen, Übelkeit, Erbrechen, loser oder wässriger Stuhlgang, Schmerzen im Unterleib, Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang, trockene Haut, Haarausfall und Taubheit oder Kribbeln in Händen oder Füßen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der PRO-CTCAE wurde wöchentlich (± 1 Tag), beginnend ab C1D1 bis Tag 57 erhoben. Ab Tag 64 wurde der PRO-CTCAE alle 3 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Follow-up erhoben.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS).</p> <p><u>Analysemethode</u></p> <p>Die Ergebnisse werden als 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. 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 des grafischen Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>03.04.2023 (primäre PFS-Analyse)</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 4-51: 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
FLAURA-2	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PRO-CTCAE wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Erhebung des Endpunkts PRO-CTCAE erfolgte unverblindet. Die Analyse der FAS-Population 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.

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial zwar als hoch bewertet, bei konsistenten Ergebnissen und deutlichen Effekten können dennoch Aussagen mit einer hohen Aussagesicherheit abgeleitet werden. Im Einzelfall kann die Aussagesicherheit der Ergebnisse als niedrig eingestuft werden.

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

4.3.1.3.9.1.1 Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-52 zeigt die Rücklaufquoten des PRO-CTCAE. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis einschließlich Woche 94 konstant über 70%. Für den Osimertinib + Chemo-Arm fiel die Rücklaufquote in Woche 100 auf 69,2% und für den Osimertinib-Arm in Woche 97 auf 67,0%.

Tabelle 4-52 Rücklaufquoten für den Endpunkt PRO-CTCAE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a /Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquoten ^c (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
FLAURA-2				
Baseline	213/248	216/251	85,9	86,1
Woche 2	205/248	206/250	82,7	82,4
Woche 3	203/245	201/248	82,8	81,0
Woche 4	205/243	216/248	84,4	87,1
Woche 5	189/243	195/247	77,8	78,9
Woche 6	191/242	204/246	78,9	82,9
Woche 7	195/241	211/246	80,9	85,8
Woche 8	198/241	203/239	82,2	84,9
Woche 9	190/240	200/239	79,2	83,7
Woche 10	202/239	208/238	84,5	87,4
Woche 13	204/236	203/233	86,4	87,1
Woche 16	195/233	194/224	83,7	86,6
Woche 19	197/233	195/223	84,5	87,4
Woche 22	194/230	188/222	84,3	84,7
Woche 25	191/228	183/220	83,8	83,2
Woche 28	178/223	168/207	79,8	81,2
Woche 31	184/222	170/206	82,9	82,5
Woche 34	177/220	164/206	80,5	79,6
Woche 37	171/220	168/205	77,7	82,0
Woche 40	168/213	150/185	78,9	81,1
Woche 43	167/212	154/184	78,8	83,7
Woche 46	167/211	144/181	79,1	79,6
Woche 49	169/210	146/179	80,5	81,6
Woche 52	157/200	128/164	78,5	78,0
Woche 55	150/196	135/163	76,5	82,8
Woche 58	145/193	124/162	75,1	76,5
Woche 61	149/189	122/160	78,8	76,3
Woche 64	138/181	109/138	76,2	79,0

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

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a /Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquoten ^c (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Woche 67	136/181	109/138	75,1	79,0
Woche 70	135/175	104/135	77,1	77,0
Woche 73	125/172	103/133	72,7	77,4
Woche 76	125/166	90/116	75,3	77,6
Woche 79	122/161	86/114	75,8	75,4
Woche 82	122/155	89/113	78,7	78,8
Woche 85	115/152	85/108	75,7	78,7
Woche 88	103/135	74/97	76,3	76,3
Woche 91	100/134	70/95	74,6	73,7
Woche 94	96/129	68/93	74,4	73,1
Woche 97	92/124	59/88	74,2	67,0
Woche 100	74/107	52/72	69,2	72,2
Woche 103	74/101	44/68	73,3	64,7
Woche 106	62/88	44/63	70,5	69,8
Woche 109	55/75	44/57	73,3	77,2
Woche 112	43/58	34/46	74,1	73,9
Woche 115	31/51	33/43	60,8	76,7
Woche 118	32/39	30/40	82,1	75,0
Woche 121	26/36	31/38	72,2	81,6
Woche 124	16/25	20/29	64,0	69,0
Woche 127	11/17	15/23	64,7	65,2
Woche 130	10/16	12/21	62,5	57,1
Woche 133	11/14	13/18	78,6	72,2
Woche 136	9/12	5/8	75,0	62,5
Woche 139	8/11	4/8	72,7	50,0
Woche 142	5/7	3/4	71,4	75,0
Woche 145	4/4	2/3	100,0	66,7
Woche 148	1/1	0/1	100,0	0,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a /Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquoten ^c (%)	
	Osimertinib + Chemo n=279	Osimertinib n=278	Osimertinib + Chemo	Osimertinib
Datenschnitt: 03.04.2023.				
a: Die Anzahl der Fragebögen mit einem Ausfülldatum und mindestens einer nicht fehlenden Subskala.				
b: Ein Fragebogen, von dem erwartet wird, dass er zu einem geplanten Beurteilungszeitpunkt ausgefüllt wird, z.B. ein Fragebogen von Patient:innen, die nicht verstorben sind, die zum geplanten Beurteilungszeitpunkt nicht zur Nachbeobachtung verloren oder aus der Studie ausgeschieden sind, wobei Patient:innen in Ländern ohne verfügbare Übersetzung ausgeschlossen sind. Bei Patient:innen, bei denen die Krankheit fortgeschritten ist, wird das Datum des Fortschreitens der Krankheit, das Datum des zweiten Fortschreitens der Krankheit oder der Stichtag der primären PFS-Analyse herangezogen, um zu beurteilen, ob die Patient:innen zum angegebenen Beurteilungszeitpunkt noch unter PRO-Follow-up stehen.				
c: 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: (8)				

4.3.1.3.9.1.2 Mittlere Veränderung

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt PRO-CTCAE – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,08 (0,329)	0,31 (0,027)	215	1,11 (0,451)	0,24 (0,027)	0,07 [-0,003; 0,145] 0,0607	0,18 [-0,008; 0,371] 0,0609
Übelkeit								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,23 (0,499)	0,27 (0,028)	215	1,24 (0,574)	0,03 (0,028)	0,24 [0,165; 0,319] <0,0001	0,60 [0,404; 0,792] <0,0001
Erbrechen								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,05 (0,242)	0,09 (0,015)	215	1,10 (0,429)	0,03 (0,015)	0,06 [0,021; 0,107] 0,0035	0,28 [0,094; 0,474] 0,0035
Weicher oder wässriger Stuhl								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,24 (0,586)	0,54 (0,042)	215	1,27 (0,615)	0,60 (0,042)	-0,06 [-0,174; 0,062] 0,3508	-0,09 [-0,280; 0,099] 0,3514
Bauchschmerzen								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,17 (0,437)	0,25 (0,026)	215	1,21 (0,556)	0,18 (0,026)	0,07 [0,000; 0,145] 0,0507	0,19 [-0,001; 0,379] 0,0510
Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,10 (0,453)	0,09 (0,017)	215	1,08 (0,392)	0,08 (0,017)	0,00 [-0,045; 0,049] 0,9468	0,01 [-0,183; 0,196] 0,9469
Trockene Haut								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,36 (0,602)	0,60 (0,033)	215	1,28 (0,585)	0,59 (0,033)	0,01 [-0,085; 0,100] 0,8759	0,02 [-0,174; 0,205] 0,8759
Haarausfall								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,19 (0,593)	0,22 (0,033)	215	1,28 (0,835)	0,21 (0,033)	0,01 [-0,083; 0,099] 0,8622	0,02 [-0,173; 0,206] 0,8622

Zeitpunkt	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N ^a =278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen								
Durchschnitt über alle Visiten	213	1,19 (0,433)	0,24 (0,029)	215	1,23 (0,622)	0,20 (0,029)	0,04 [-0,040; 0,119] 0,3298	0,09 [-0,095; 0,284] 0,3304
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigten sich zu den Items Übelkeit und Erbrechen statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten des Kontrollarms (siehe Tabelle 4-53).

Abbildung 4-37 bis Abbildung 4-45 zeigen die grafischen Verläufe der mittleren Veränderung für den PRO-CTCAE.

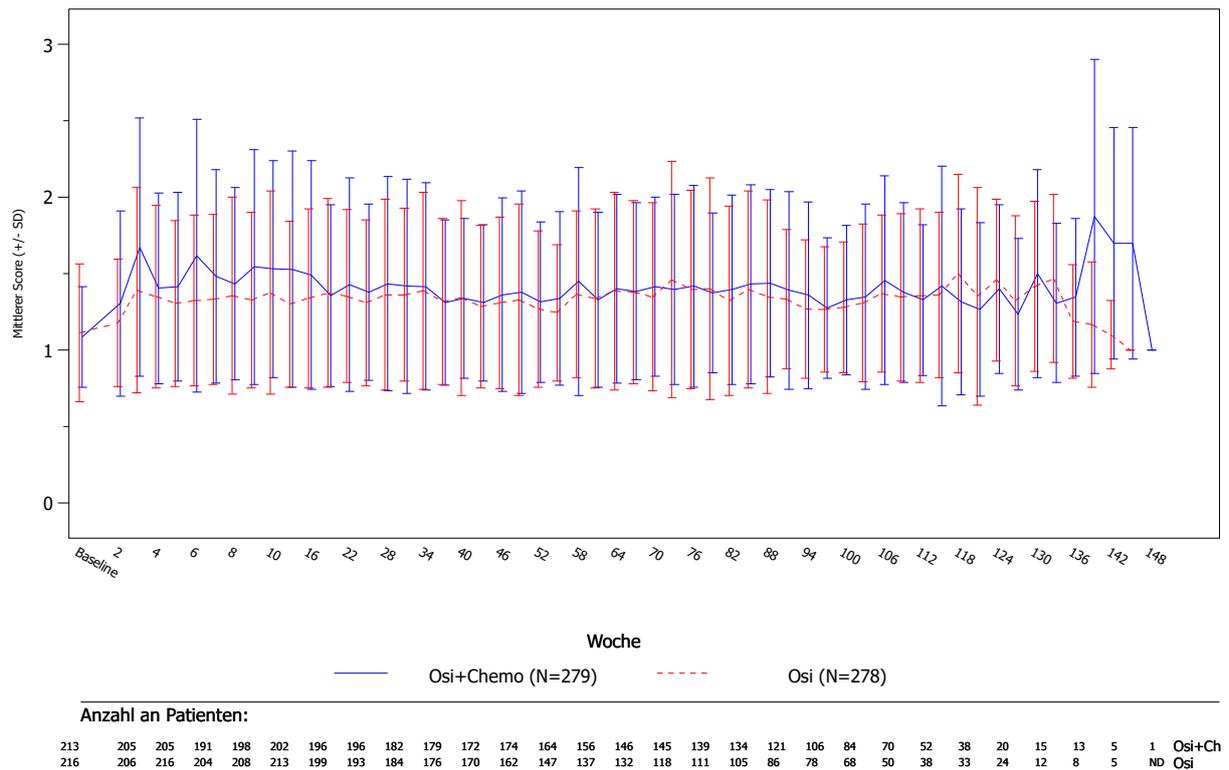


Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

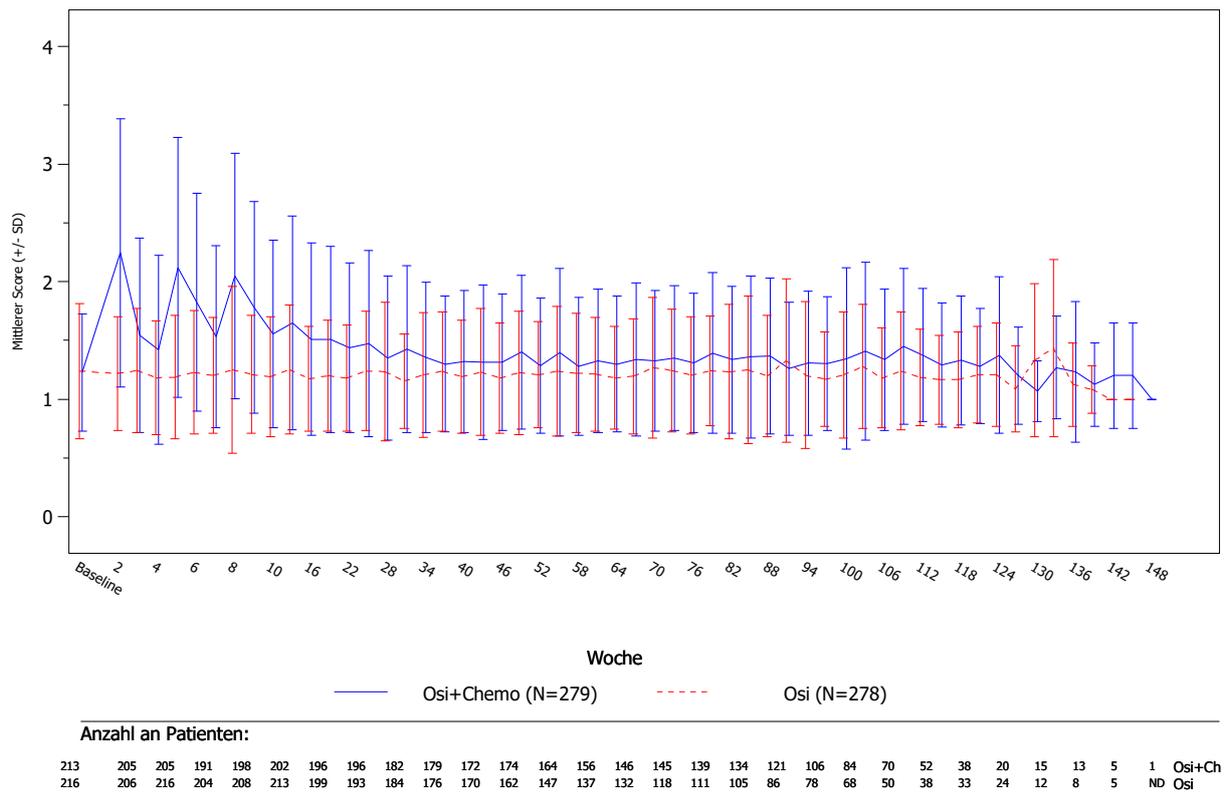


Abbildung 4-38: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Übelkeit – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

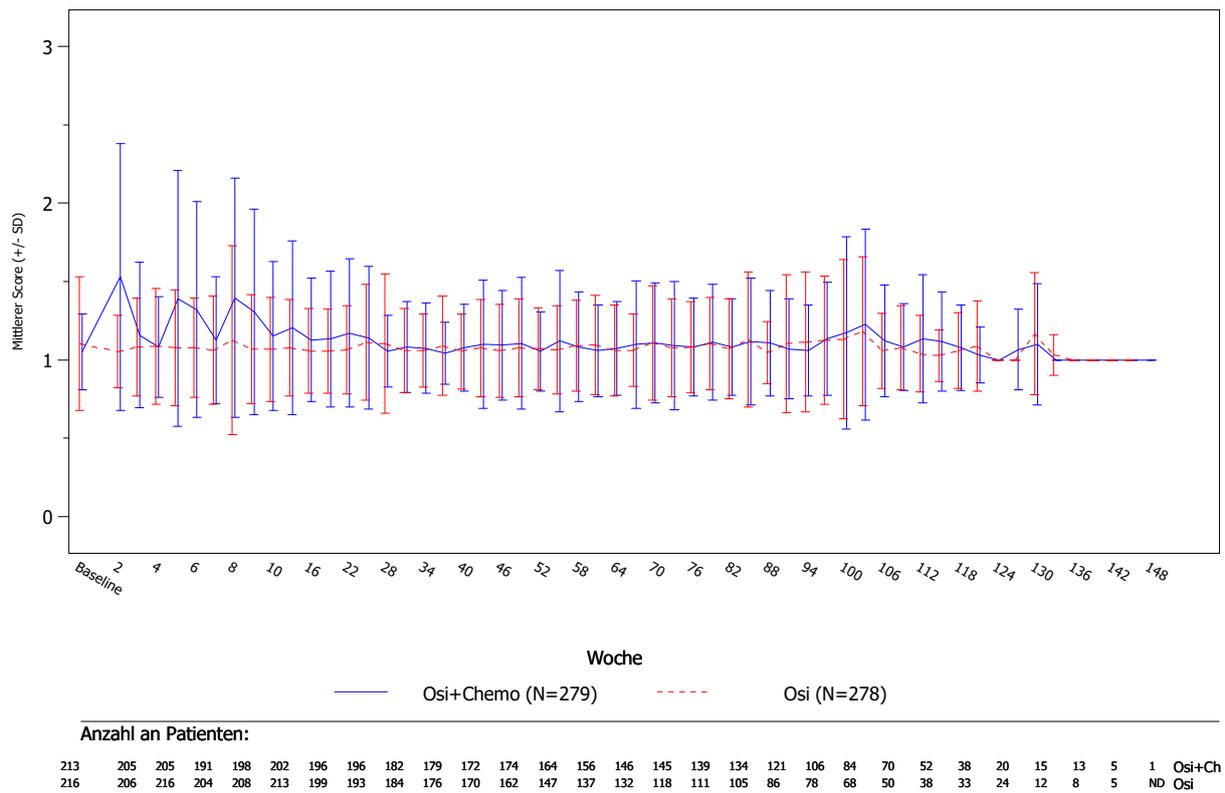


Abbildung 4-39: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Erbrechen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

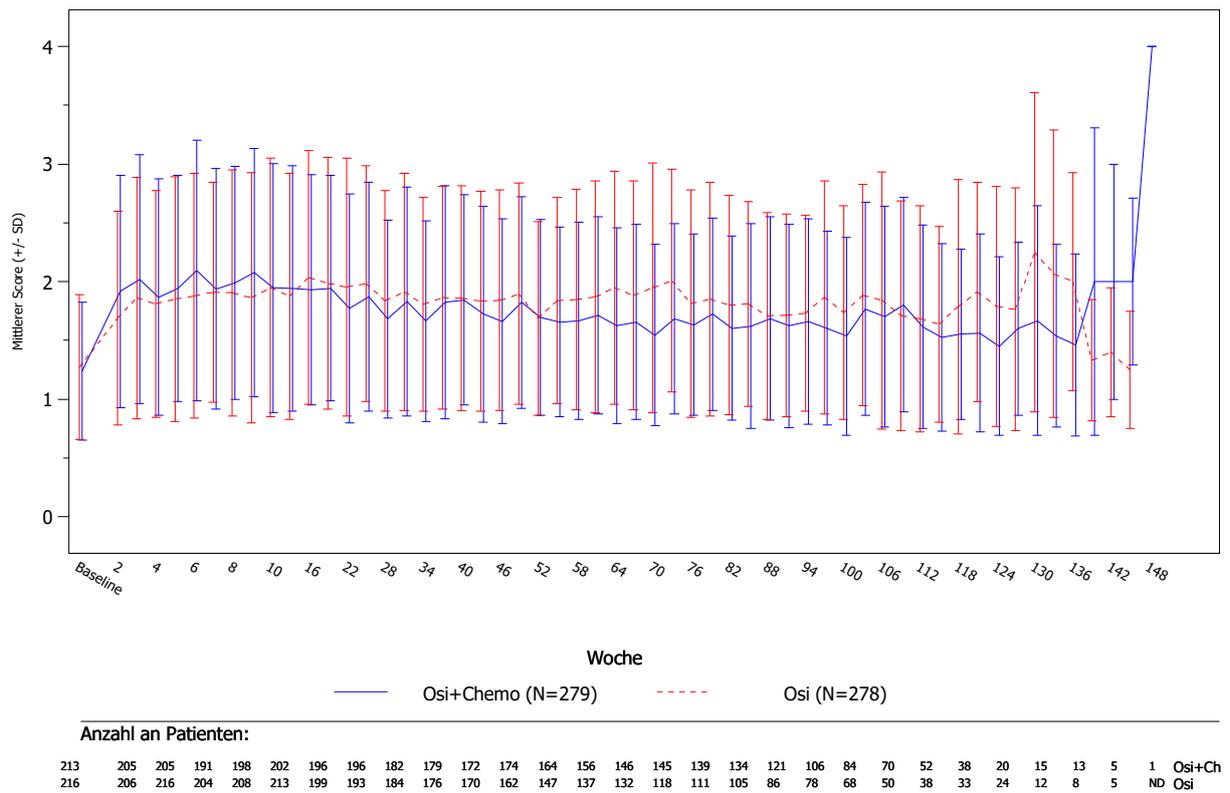


Abbildung 4-40: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Weicher oder wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

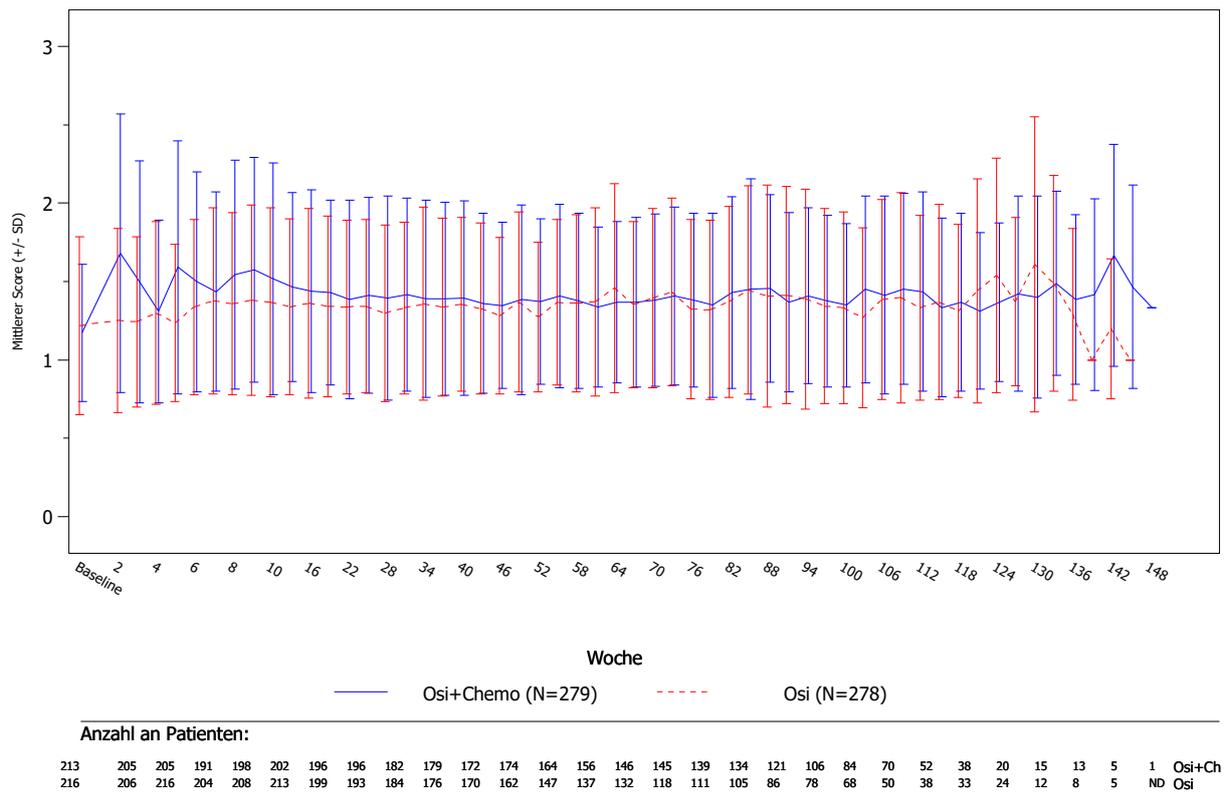


Abbildung 4-41: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Bauchschmerzen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

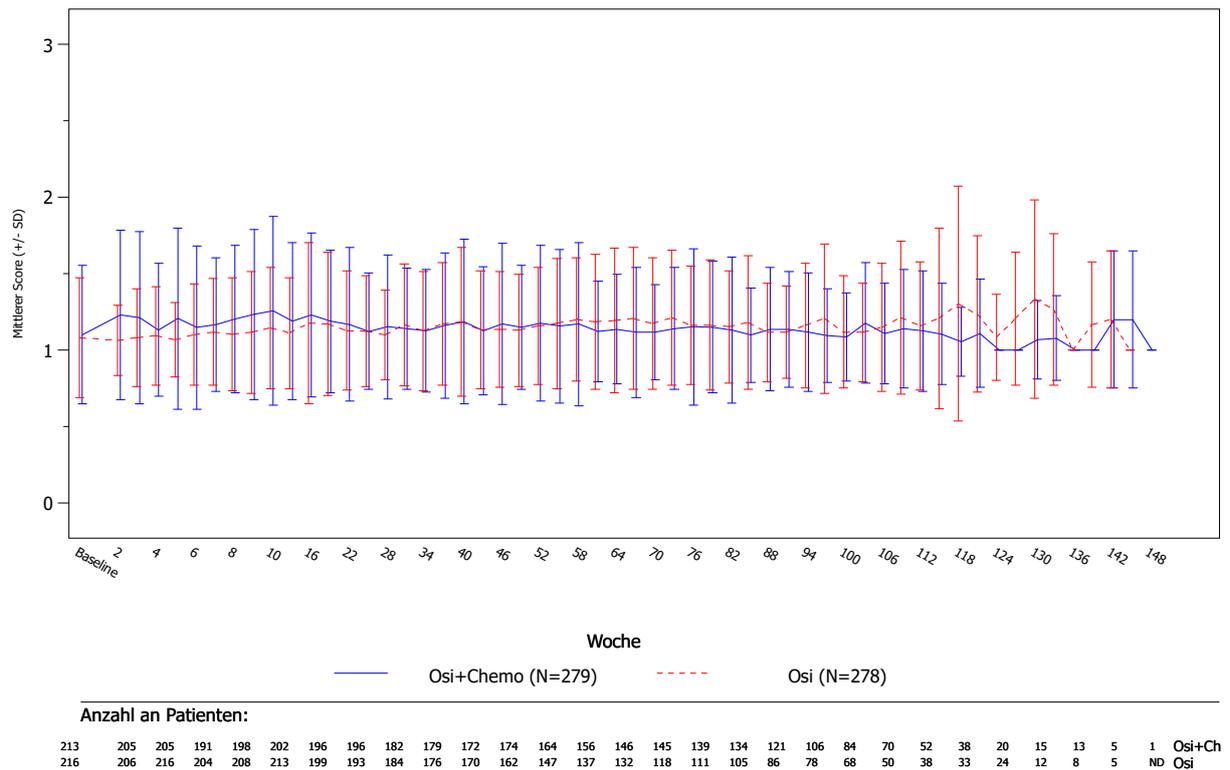


Abbildung 4-42: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

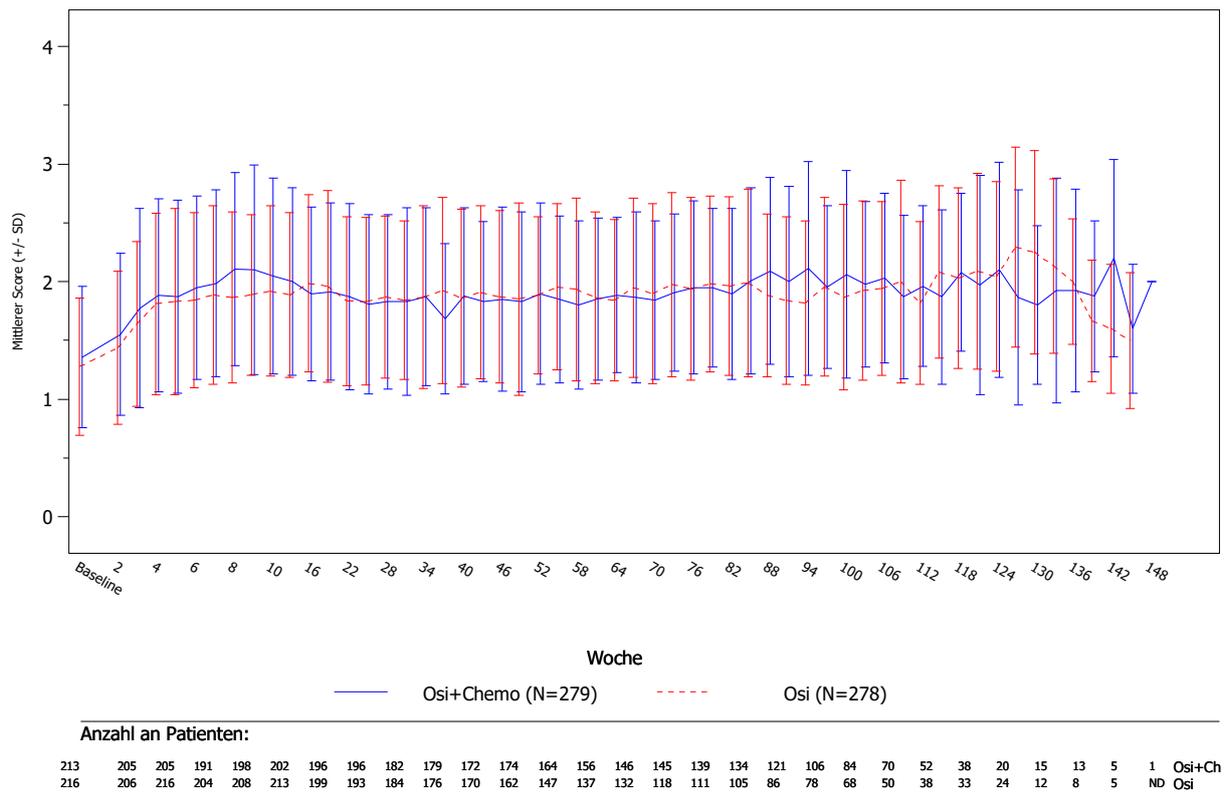


Abbildung 4-43: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

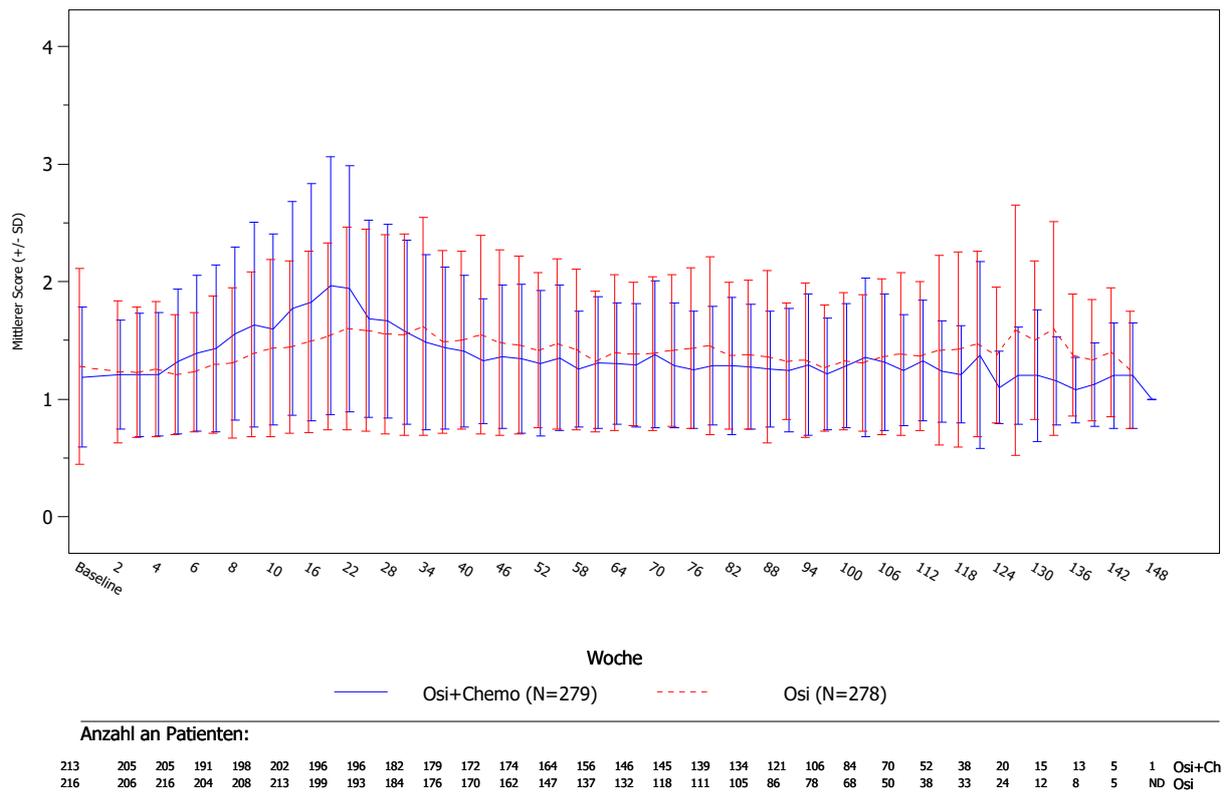


Abbildung 4-44: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Haarausfall – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

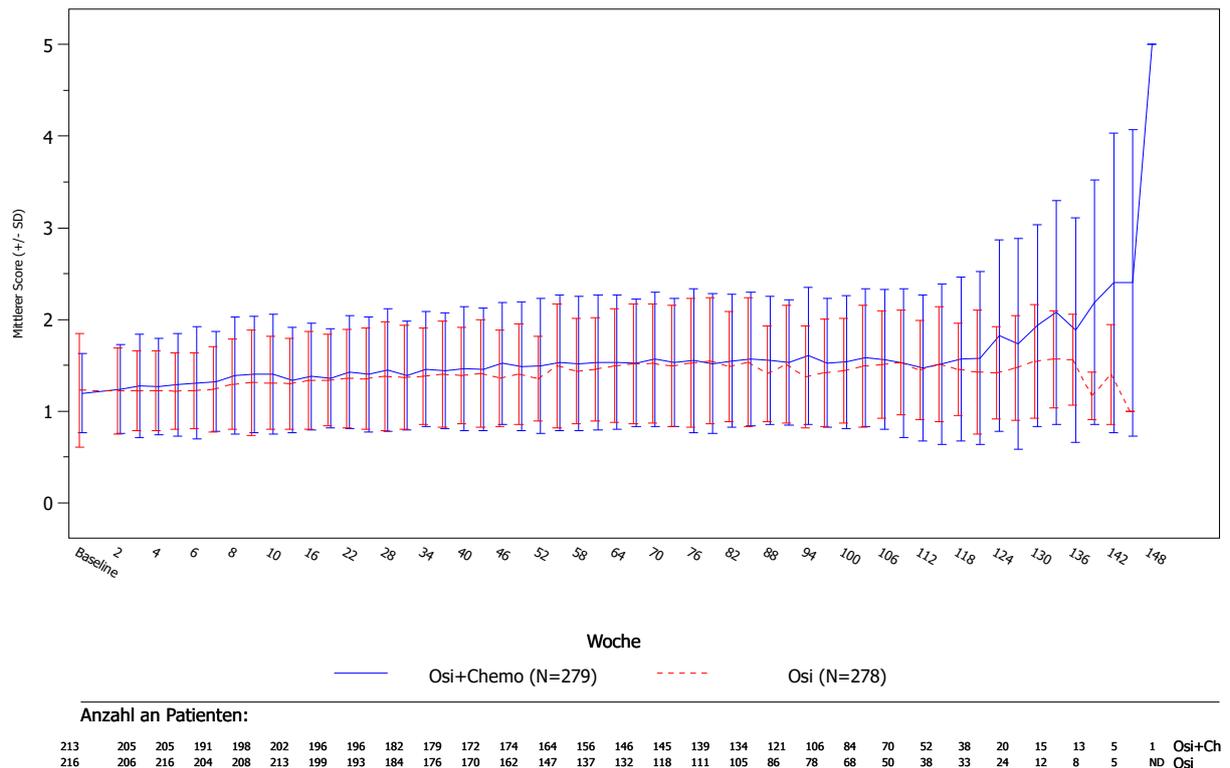


Abbildung 4-45: Grafische Darstellung der Mittelwerte im Studienverlauf für den Endpunkt PRO-CTCAE – Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

a: Es werden alle Visiten betrachtet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (61)

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.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.

In der Studie FLAURA-2 waren Subgruppenanalysen nur für das PFS präspezifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.5; (7, 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:

- Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Methode zur Gewebetestung (zentral vs. lokal)
- WHO PS (0 vs. 1)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®]-Test (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- EGFR-Mutationstyp (Ex19del vs. L858R)
- Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- ZNS-Metastasen zur Baseline (ja vs. nein)
- Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation (zentral bestätigte EGFR-Mutation in Gewebe oder ctDNA vs. keine zentrale Bestätigung)
- Alter bei Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Gemäß den formalen Anforderungen, die sich aus der VerfO des G-BA ergeben, wurde das Subgruppenmerkmal

- Region (Asien vs. Europa vs. Nordamerika vs. Rest der Welt)

post hoc berechnet und in das vorliegende Dossier inkludiert.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Studie FLAURA-2 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 (11).

Für alle 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 4-54 präsentiert. In Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt. Im vorliegenden Dossier werden für die Endpunkte OS, PFS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, UE, PRO-CTCAE die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$) gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen in den Abschnitten 4.3.1.3.10.1.1 bis 4.3.1.3.10.1.12 dargestellt.

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.

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

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppen

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Gesamtüberleben (OS)												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS												
FLAURA-2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
EORTC QLQ-C30												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLC-LC13												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIS												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Unerwünschte Ereignisse												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PRO-CTCAE												
FLAURA-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Primäre PFS-Analyse vom 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)). Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt vom 08.01.2024 (nur OS). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>												

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FLAURA-2

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Mortalität												
Gesamtüberleben (OS)	0,0833	0,6318	0,6347	0,8335	0,9202	0,6792	0,9151	0,4989	0,1292	0,5724	0,1112	0,4442
Morbidität												
PFS	0,3131	0,2397	0,1149	0,9091	0,3542	0,4670	0,8505	0,4394	0,0505	0,1156	0,5866	0,4125
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>												
Fatigue	0,8321	0,8786	0,9627	0,6573	0,8862	0,6779	0,6306	0,3250	0,6567	NC	0,3743	0,8214
Schmerzen	0,9598	0,7132	0,5717	0,6285	0,0922	0,8191	0,5560	NC	0,9449	NC	0,1310	0,6454
Übelkeit und Erbrechen	0,1126	0,8584	0,4826	0,2590	0,6308	0,7927	0,1049	NC	0,6045	NC	0,0983	0,0272
Dyspnoe	0,5259	0,8420	0,5745	0,4886	0,7779	0,7433	0,3148	0,8998	0,4094	NC	0,2686	0,5968
Schlaflosigkeit	0,9337	0,3993	0,2981	0,7733	0,8954	0,0630	0,4436	0,2517	0,6814	NC	0,2796	0,7320
Appetitverlust	0,3689	0,1962	0,1959	0,1927	0,4539	0,7406	0,1547	0,9303	0,5019	0,3235	0,1689	0,2064
Verstopfung	0,5595	0,7515	0,1912	0,5423	0,7733	0,7004	0,1455	0,4647	0,3847	NC	0,4731	0,6716

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Diarrhö	0,8078	0,4110	0,9199	0,5263	0,7715	0,6749	0,7067	0,5413	0,7978	NC	0,1387	0,1468
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9865	0,2446	0,0272	0,3765	0,1969	0,0374	0,0128	0,0431	0,5738	NC	0,5613	0,5820
EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>												
Husten	0,0866	0,0064	0,1822	0,0221	0,7769	0,1816	0,0582	0,0504	0,0211	NC	0,5652	0,1835
Hämoptyse	NC	0,2351	NC	NC	0,6104	NC	0,0021	NC	0,0091	NC	NC	NC
Dysphagie	0,2181	0,8354	0,2094	0,1036	0,9956	0,5108	0,1557	0,5656	0,2865	NC	0,0646	0,1726
Schmerzen in Armen oder Schultern	0,0567	0,8250	0,3268	0,2695	0,7229	<0,0001	0,2098	0,6693	0,7476	NC	0,0257	0,0058
Scherzen in anderen Körperteilen	0,5080	0,0607	0,2055	0,1647	0,1005	0,1859	0,1624	0,4920	0,0606	NC	<0,0001	0,7351
Schmerzen in der Brust	0,0394	0,0369	0,0167	0,0199	0,0278	0,0066	0,0019	0,4990	0,0334	NC	<0,0001	0,7664
Wunden Mund	0,0151	0,7179	0,0272	0,2536	0,4781	0,0009	0,0253	0,0470	0,0564	NC	0,2745	0,4256
Dyspnoe	0,0235	0,6794	0,2510	0,6772	0,4030	0,7644	0,0055	0,0014	0,0941	NC	0,1900	0,4439
Periphere Neuropathie	0,0612	0,0387	0,0042	0,0973	0,0127	0,1824	0,8952	0,0134	0,5847	NC	0,2428	0,7727
Alopezie	0,2359	0,7044	0,0092	0,1597	0,1370	<0,0001	0,2233	0,7760	0,0102	NC	0,1272	0,3020

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR- Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR- Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
EQ-5D VAS												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>	0,7897	0,5260	0,6230	0,3232	0,9778	0,3906	0,3524	NC	0,5691	NC	0,9336	0,5602
PGIS												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>	0,5748	0,3452	0,0002	0,7212	0,3619	0,4726	0,0511	0,3271	0,7985	0,3042	0,0134	0,2389
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>												
Physische Funktion	0,8609	0,4533	0,7806	0,5477	0,5051	0,8977	0,2398	0,2816	0,4991	NC	0,5643	0,6821
Rollenfunktion	0,5235	0,9932	0,9883	0,8440	0,8932	0,4192	0,1155	0,2101	0,2706	NC	0,7373	0,6432
Kognitive Funktion	0,1426	0,8849	0,9316	0,4022	0,6437	0,7077	0,0309	0,7652	0,4749	NC	0,9019	0,3087
Emotionale Funktion	0,3797	0,6117	0,8534	0,2708	0,6930	0,5100	0,0316	0,2081	0,8954	0,0931	0,1382	0,2793
Soziale Funktion	0,9904	0,0993	0,4356	0,3412	0,8259	0,3807	0,0048	0,9661	0,9301	NC	0,9780	0,8938
Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand	0,3611	0,4413	0,5365	0,0180	0,2797	0,7597	0,0798	0,1780	0,1077	NC	0,5425	0,0747

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Sicherheit												
Gesamtrate												
UE	0,7716	0,5822	0,2588	0,2448	0,9121	0,6784	0,7094	0,6103	0,0834	0,5295	0,9052	0,5222
Schwere UE (CTCAE ≥3)	0,1132	0,0976	0,0416	0,4942	0,0340	0,4082	0,5745	0,1560	0,6635	0,0883	0,5564	0,1087
SUE	0,0208	0,0112	0,1360	0,3454	0,9333	0,0073	0,3838	0,0536	0,7212	0,4940	0,0907	0,0251
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,8302	0,8444	0,0062	0,0402	0,0489	0,2100	0,9550	0,5098	0,6170	0,6947	0,9060	0,6349
UE nach SOC und PT												
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	0,4720	0,0837	0,4178	0,8560	0,7672	0,3487	0,3812	0,6994	0,2043	0,8247	0,2135	0,3481
<i>PT: Asthenie</i>	NC	0,5939	0,2649	0,7659	0,1431	0,7250	0,0793	0,9791	0,8484	0,2356	0,3619	0,3935
<i>PT: Ermüdung</i>	0,9849	0,2490	0,7984	0,4954	0,8433	0,3592	0,5183	0,9395	0,2327	0,6622	0,3883	0,8516
<i>PT: Fieber</i>	0,5039	0,9299	0,9353	0,4027	0,2189	0,5145	0,5706	0,9466	0,6561	0,6800	0,8455	0,7391
<i>PT: Gesichtssödem</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Ödem peripher</i>	0,4639	0,5223	0,1036	0,7491	0,9603	0,0829	0,1144	0,7671	0,9634	0,6341	0,8346	0,7418
<i>PT: Unwohlsein</i>	0,7702	0,1702	0,7435	0,5874	0,6547	NC	0,9197	NC	0,9662	NC	0,4029	NC

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR- Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR- Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<i>SOC: Augen- erkrankungen</i>	0,2985	0,8034	0,4246	0,8388	0,2973	0,6587	0,6211	0,3987	0,1282	0,9913	0,3496	0,4037
<i>PT: Tränensekretion verstärkt</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Schluckauf</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Schmerzen im Oropharynx</i>	0,9317	0,4455	0,4365	0,3240	0,4811	0,2699	0,2721	NC	0,9387	NC	0,7958	0,8277
<i>PT: Ausschlag</i>	0,2505	0,2044	0,5981	0,7708	0,0315	0,7688	0,1364	0,8498	0,1145	0,3967	0,2806	0,9348
<i>PT: Nagelerkrankung</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0,5539	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	0,1750	0,5729	0,6610	0,5909	0,9320	0,0622	0,7196	0,4671	0,4357	0,6361	0,2561	0,1431
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	0,0418	0,3926	0,8774	0,4823	0,1897	0,5262	0,3470	0,0528	0,1290	0,1276	0,8714	0,7332
<i>PT: Anämie</i>	0,0388	0,0033	0,5206	0,9881	0,1762	0,2478	0,2346	0,6664	0,8605	NC	0,3696	0,3485
<i>PT: Febrile Neutropenie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Leukopenie</i>	0,5522	0,5235	0,4003	0,8914	0,1786	0,6223	0,6803	NC	0,5024	NC	0,6433	0,9719
<i>PT: Neutropenie</i>	0,5258	0,4889	0,1571	0,4748	0,4875	0,9253	0,3966	0,9300	0,1866	NC	0,6024	0,2736

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<i>PT: Thrombozytopenie</i>	0,1896	0,4578	0,1302	0,1282	0,3253	0,6069	0,4180	0,9612	0,6062	NC	0,6926	0,8015
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0,9062	0,2521	0,7893	0,9057	0,8919	0,6322	0,8797	0,1936	0,1610	0,3567	0,5642	0,6937
<i>PT: Erbrechen</i>	0,2751	0,5691	0,2736	0,0690	0,8974	0,8003	0,7638	0,3696	0,6236	NC	0,1944	0,5412
<i>PT: Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	0,5580	0,4071	0,0681	0,6254	0,1991	0,8154	0,3715	0,7110	0,2759	NC	0,5670	0,3798
<i>PT: Mundtrockenheit</i>	0,0211	NC	0,0823	0,2648	0,9473	0,7413	0,0518	NC	0,6690	NC	0,7905	NC
<i>PT: Obstipation</i>	0,5525	0,0866	0,8012	0,4066	0,1054	0,7754	0,6411	0,1426	0,9525	0,5597	0,8351	0,6887
<i>PT: Schmerzen Oberbauch</i>	0,1554	0,8787	0,2564	0,8700	NC	0,7296	0,4275	0,6302	0,2854	0,2837	0,0528	0,0180
<i>PT: Übelkeit</i>	0,3346	0,7039	0,0927	0,2353	0,8028	0,8687	0,4962	0,2425	0,7566	0,6767	0,2282	0,4014
<i>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</i>	0,8006	0,0081	0,8809	0,9643	0,5093	0,4524	0,9041	0,0320	0,0419	0,1596	0,5895	0,2961
<i>PT: Periphere sensorische Neuropathie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	0,9262	0,0855	0,9643	0,2212	0,2577	0,7718	0,3878	0,0693	0,1647	NC	0,4748	0,8839
<i>PT: Konjunktivitis</i>	NC	NC	0,2772	0,8250	NC	NC	0,9179	NC	0,6783	NC	0,6739	NC

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<i>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</i>	0,2196	0,2607	0,9000	0,6570	0,6379	0,3273	0,9704	NC	0,4830	NC	NC	0,6313
<i>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</i>	0,6057	0,7986	0,3140	0,3328	0,9684	0,7864	0,7284	0,0796	0,8913	0,4586	0,8395	0,8601
<i>PT: Schlaflosigkeit</i>	0,9218	0,5094	0,5290	0,6565	0,7570	0,7096	0,3029	0,3549	0,8789	NC	0,8956	0,7685
<i>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	0,0059	0,1135	0,0841	0,6413	0,8502	0,1566	0,5321	0,6498	0,9073	0,1557	0,5205	0,1035
<i>PT: Appetit vermindert</i>	0,8288	0,6529	0,5136	0,1675	0,6319	0,5703	0,7074	0,7846	0,8232	NC	0,5046	0,0431
<i>PT: Hypomagnesiämie</i>	0,8665	NC	0,2026	0,8918	0,6700	NC	0,8336	0,2485	0,6400	NC	0,6357	NC
<i>SOC: Untersuchungen</i>	0,9362	0,0939	0,6861	0,8941	0,7351	0,0401	0,6118	0,7636	0,2962	0,2313	0,6917	0,5580
<i>PT: Alaninamino-transferase erhöht</i>	0,2948	0,0625	0,7240	0,0510	0,4254	0,0004	0,3993	0,0653	0,7157	NC	0,2848	0,4184
<i>PT: Aspartatamino-transferase erhöht</i>	0,3808	0,1017	0,3120	0,0309	0,6274	0,0397	0,9292	NC	0,7272	NC	0,8449	0,6103
<i>PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	NC	0,2119	NC	0,5893	NC	0,2654	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Gewicht erhöht</i>	NC	NC	NC	NC	NC	0,3870	0,4876	NC	NC	NC	NC	0,8580

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	0,6605	0,3911	0,8482	0,1371	0,5311	0,4731	0,6379	NC	0,2177	NC	0,4870	0,8900
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>	0,6821	0,8599	0,6200	0,0414	0,4859	0,0220	0,2657	NC	0,3353	NC	0,6666	NC
<i>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0,9179	0,3539	0,3851	NC	0,2814	0,0098	0,5440	NC	0,9651	NC	0,8065	0,8874
<i>PT: Renale Kreatininclearance vermindert</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	0,7693	0,6691	0,8125	0,8231	0,7200	0,5257	0,4707	0,9704	0,3430	0,2662	0,9669	0,7426
<i>PT: Transaminasen erhöht</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	0,3269	0,5467	0,1855	0,8297	0,8236	0,1249	0,9830	0,1155	0,2373	0,7583	0,9269	0,7128

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
Schwere UE nach SOC und PT												
<i>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	0,8396	0,0458	0,7679	0,3701	0,3616	0,8687	0,1229	NC	0,1243	NC	0,6865	0,2395
<i>PT: Anämie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Febrile Neutropenie</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>PT: Neutropenie</i>	0,4802	0,9663	0,4362	NC	NC	0,2080	0,6148	NC	NC	NC	NC	0,3409
<i>PT: Thrombozytopenie</i>	0,8579	NC	NC	NC	0,6568	NC	0,4353	NC	0,4019	NC	0,5518	0,8902
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0,4893	0,4259	NC	0,9466	0,1342	0,9499	0,2743	0,3499	0,7313	NC	0,2665	0,8868
<i>SOC: Untersuchungen</i>	0,3680	0,7992	0,1664	0,5047	0,5027	0,2536	0,0710	0,8071	0,8440	0,0235	0,6186	0,2258
<i>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	NC	0,6518	NC	NC	0,5290	NC	0,8737	NC	<0,0001	NC	NC	0,0730

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SUE nach SOC und PT												
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0,8654	0,6267	NC	NC	0,1116	0,8500	0,1161	NC	0,4299	NC	0,8030	0,7527
<i>SOC: Untersuchungen</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UE von besonderem Interesse (Gruppenebene)												
Gesamtrate												
<i>SOC: Hämatologische Toxizitäten</i>	0,0524	0,1253	0,5021	0,3543	0,6106	0,6940	0,2254	0,6785	0,0201	0,5107	0,3783	0,6227
<i>SOC: ILD und Pneumonitis</i>	0,3469	0,5915	0,2199	0,0389	0,4713	0,5233	0,0919	NC	0,3805	NC	0,0355	NC
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	0,1544	0,4676	0,9458	0,3277	0,9193	0,7758	0,0222	NC	0,7913	NC	0,5068	0,6624

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
UE von besonderem Interesse: Schwer (CTCAE-Grad ≥3)												
<i>SOC: Hämatologische Toxizitäten</i>	0,9828	0,2069	0,2541	0,4458	0,2256	0,7569	0,2010	0,4953	0,1257	0,2553	0,4623	0,2180
<i>SOC: ILD und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	0,9284	0,5270	0,6971	NC	NC	NC	NC	NC
SUE von besonderem Interesse												
<i>SOC: Hämatologische Toxizitäten</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: ILD und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
PRO-CTCAE												
<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>												
Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals	0,0533	0,5811	0,0041	0,7597	0,4483	0,0007	0,0713	0,3993	0,0063	NC	0,7831	0,1987
Übelkeit	0,1136	0,0771	0,5737	0,0218	0,7333	0,3665	0,0013	0,8350	0,3207	NC	0,0009	0,1614
Erbrechen	0,5787	0,2956	0,1165	0,6754	0,6349	NC	0,2534	NC	0,9977	NC	0,0002	NC
Weicher oder wässriger Stuhl	0,1709	0,2343	0,1802	0,0629	0,3546	0,0054	0,8752	0,2054	0,4450	0,0189	0,0087	0,0110
Bauchschmerzen	0,1667	0,8135	0,2576	0,3854	0,8511	0,2249	0,0006	0,4087	0,0727	0,0007	0,0008	0,0736
Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang	0,6069	0,3406	0,5294	0,2141	0,1725	NC	<0,0001	0,9107	0,0290	NC	0,2120	0,0132
Trockene Haut	0,7046	0,2668	0,0052	0,9825	0,1351	0,5729	0,0308	0,0369	0,0279	0,0193	0,4189	0,0778
Haarausfall	0,1932	0,6795	0,0977	0,3172	0,0659	<0,0001	0,9282	0,0688	0,0031	NC	0,0440	0,1004
Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen	0,0027	0,0372	0,0162	0,7017	0,3984	0,3323	0,7198	0,1306	0,0813	0,0001	0,7990	0,3895

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

Endpunkt Studie	Abstammung	Methode zur Gewebeuntersuchung	WHO PS	Raucherstatus	Geschlecht	Nachweis der EGFR- Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	EGFR-Mutationstyp	Zentral bestätigte EGFR- Mutation im Gewebe	ZNS-Metastasen zur Baseline	Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation	Alter bei Screening	Region
<p>Primäre PFS-Analyse vom 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)).</p> <p>Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt vom 08.01.2024 (nur OS).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>												

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.

4.3.1.3.10.1.1 Abstammung

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0394	
Chine- sisch/ Asia- tisch	66	17,68 (20,439)	-7,00 (0,735)	65	18,97 (22,798)	-4,46 (0,761)	-2,54 [-4,618; -0,453] 0,0171	-0,42 [-0,763; -0,070] 0,0185
Nicht- chine- sisch/ Asia- tisch	103	21,68 (21,241)	-7,29 (0,607)	102	21,90 (25,039)	-8,98 (0,627)	1,69 [-0,027; 3,398] 0,0536	0,27 [-0,006; 0,544] 0,0554
Nicht- asia- tisch	84	10,32 (17,907)	-3,89 (0,687)	84	22,22 (28,024)	-3,58 (0,717)	-0,30 [-2,278; 1,675] 0,7645	-0,05 [-0,349; 0,256] 0,7625

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

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0151	
Chine- sisch/ Asia- tisch	66	2,02 (8,014)	13,72 (0,936)	65	4,10 (11,036)	9,05 (0,965)	4,68 [2,021; 7,330] 0,0006	0,60 [0,254; 0,955] 0,0007
Nicht- chine- sisch/ Asia- tisch	103	6,15 (15,302)	11,01 (0,711)	102	6,21 (16,736)	10,82 (0,732)	0,19 [-1,813; 2,193] 0,8524	0,03 [-0,248; 0,300] 0,8529
Nicht- asia- tisch	84	2,38 (10,068)	9,74 (0,739)	84	3,57 (14,652)	5,87 (0,767)	3,87 [1,780; 5,968] 0,0003	0,56 [0,250; 0,867] 0,0004
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0235	
Chine- sisch/ Asia- tisch	66	21,38 (16,109)	-3,02 (0,943)	65	20,51 (18,658)	-1,98 (0,965)	-1,04 [-3,697; 1,612] 0,4401	-0,13 [-0,477; 0,209] 0,4428
Nicht- chine- sisch/ Asia- tisch	103	22,76 (20,069)	-1,38 (0,759)	102	23,75 (23,559)	-4,79 (0,774)	3,41 [1,282; 5,542] 0,0018	0,44 [0,161; 0,715] 0,0019
Nicht- asia- tisch	84	26,19 (24,001)	-5,63 (1,033)	84	35,05 (26,748)	-8,50 (1,053)	2,87 [-0,053; 5,795] 0,0543	0,30 [-0,005; 0,603] 0,0541

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
SUE Interaktionstest: p=0,0208					
Chinesisch/ Asiatisch	21/68 (30,9)	NE [NE; NE]	11/70 (15,7)	NE [NE; NE]	2,02 [0,995; 4,36] 0,0516
Nicht- chinesisch/ Asiatisch	52/107 (48,6)	23,6 [11,1; NE]	18/106 (17,0)	NE [NE; NE]	3,62 [2,16; 6,36] <0,0001
Nicht-asiatisch	31/101 (30,7)	NE [NE; NE]	24/99 (24,2)	NE [NE; NE]	1,25 [0,74; 2,16] 0,4026
UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Interaktionstest: p=0,0418					
Chinesisch/ Asiatisch	50/68 (73,5)	1,4 [0,9; 2,8]	24/70 (34,3)	NE [NE; NE]	3,25 [2,02; 5,38] <0,0001
Nicht- chinesisch/ Asiatisch	60/107 (56,1)	3,5 [2,6; 18,6]	10/106 (9,4)	NE [NE; NE]	8,45 [4,53; 17,55] <0,0001
Nicht-asiatisch	64/101 (63,4)	2,8 [1,5; 6,2]	14/99 (14,1)	NE [NE; NE]	6,66 [3,85; 12,37] <0,0001
UE nach PT: Anämie Interaktionstest: p=0,0388					
Chinesisch/ Asiatisch	43/68 (63,2)	2,1 [1,3; 11,1]	15/70 (21,4)	NE [NE; NE]	4,60 [2,61; 8,57] <0,0001
Nicht- chinesisch/ Asiatisch	43/107 (40,2)	NE [NE; NE]	4/106 (3,8)	NE [NE; NE]	13,61 [5,51; 45,25] <0,0001
Nicht-asiatisch	42/101 (41,6)	NE [NE; NE]	3/99 (3,0)	NE [NE; NE]	17,67 [6,44; 72,94] <0,0001

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UE nach PT: Mundtrockenheit					Interaktionstest: p=0,0211
Chinesisch/ Asiatisch	1/68 (1,5)	NE [NE; NE]	0/70	NE [NE; NE]	NC
Nicht- chinesisch/ Asiatisch	2/107 (1,9)	NE [NE; NE]	3/106 (2,8)	NE [NE; NE]	0,68 [0,09; 4,13] 0,6736
Nicht-asiatisch	12/101 (11,9)	NE [NE; NE]	1/99 (1,0)	NE [NE; NE]	12,42 [2,45; 226,17] 0,0008
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Interaktionstest: p=0,0059
Chinesisch/ Asiatisch	38/68 (55,9)	9,2 [2,1; NE]	36/70 (51,4)	11,2 [3,5; NE]	1,12 [0,71; 1,76] 0,6388
Nicht- chinesisch/ Asiatisch	53/107 (49,5)	12,7 [2,4; NE]	22/106 (20,8)	NE [NE; NE]	3,24 [2,00; 5,43] <0,0001
Nicht-asiatisch	46/101 (45,5)	NE [NE; NE]	23/99 (23,2)	NE [NE; NE]	2,29 [1,41; 3,85] 0,0008
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Interaktionstest: p=0,0027								
Chine- sisch/ Asia- tisch	66	1,23 (0,490)	0,12 (0,027)	65	1,23 (0,587)	0,16 (0,027)	-0,04 [-0115; 0,035] 0,2920	-0,18 [-0,526; 0,160] 0,2956
Nicht- chine- sisch/ Asia- tisch	68	1,19 (0,405)	0,39 (0,037)	69	1,22 (0,645)	0,21 (0,038)	0,18 [0,071; 0,280] 0,0010	0,56 [0,222; 0,905] 0,0012
Nicht- asia- tisch	79	1,16 (0,406)	0,22 (0,030)	81	1,23 (0,638)	0,23 (0,031)	0,00 [-0,087; 0,082] 0,9568	-0,01 [-0,318; 0,301] 0,9570
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Abstammung“ 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 „Abstammung“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.2 Methode zur Gewebeuntersuchung

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Husten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0064	
Zentral	110	29,39 (25,435)	-13,53 (0,660)	114	27,78 (25,826)	-9,05 (0,660)	-4,49 [-6,319; -2,652] <0,0001	-0,64 [-0,908; -0,371] <0,0001
Lokal	143	34,73 (28,765)	-13,16 (0,635)	137	34,31 (30,503)	-12,25 (0,680)	-0,90 [-2,729; 0,921] 0,3313	-0,12 [-0,350; 0,119] 0,3325
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0369	
Zentral	110	16,36 (21,055)	-4,57 (0,664)	114	21,05 (25,576)	-5,93 (0,659)	1,37 [-0,472; 3,207] 0,1447	0,19 [-0,068; 0,457] 0,1461
Lokal	143	17,25 (20,114)	-7,26 (0,467)	137	21,41 (25,481)	-6,40 (0,498)	-0,86 [-2,207; 0,478] 0,2065	-0,15 [-0,386; 0,083] 0,2067
EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0387	
Zentral	110	9,09 (17,434)	6,00 (0,675)	114	7,60 (17,758)	6,10 (0,670)	-0,10 [-1,973; 1,775] 0,9173	-0,01 [-0,276; 0,248] 0,9172
Lokal	143	6,76 (16,098)	11,64 (0,709)	137	6,81 (15,728)	8,90 (0,748)	2,74 [0,715; 4,763] 0,0081	0,32 [0,081; 0,553] 0,0084

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
SUE					Interaktionstest: p=0,0112
Zentral	50/120 (41,7)	27,9 [18,3; NE]	16/119 (13,4)	NE [NE; NE]	3,68 [2,14; 6,67] <0,0001
Lokal	54/156 (34,6)	NE [NE; NE]	37/156 (23,7)	NE [NE; NE]	1,51 [0,999; 2,32] 0,0503
UE nach PT: Anämie					Interaktionstest: p=0,0033
Zentral	68/120 (56,7)	4,2 [2,8; 21,0]	19/119 (16,0)	NE [NE; NE]	5,01 [3,07; 8,57] <0,0001
Lokal	60/156 (38,5)	NE [NE; NE]	3/156 (1,9)	NE [NE; NE]	25,77 [9,55; 105,56] <0,0001
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems					Interaktionstest: p=0,0081
Zentral	23/120 (19,2)	NE [NE; NE]	27/119 (22,7)	NE [NE; NE]	0,82 [0,47; 1,44] 0,4950
Lokal	80/156 (51,3)	13,8 [5,5; NE]	48/156 (30,8)	NE [NE; NE]	2,01 [1,41; 2,89] <0,0001
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Interaktionstest: p=0,0458
Zentral	42/120 (35,0)	NE [NE; NE]	5/119 (4,2)	NE [NE; NE]	10,06 [4,37; 29,11] <0,0001
Lokal	55/156 (35,3)	NE [NE; NE]	1/156 (0,6)	NE [NE; NE]	67,57 [14,88; 1194,4] <0,0001
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Methode zur Gewebeuntersuchung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Interaktionstest: p=0,0372								
Zentral	86	1,21 (0,482)	0,15 (0,026)	93	1,30 (0,708)	0,19 (0,025)	-0,04 [-0,111; 0,031] 0,2706	-0,16 [-0,458; 0,130] 0,2734
Lokal	127	1,19 (0,397)	0,31 (0,025)	122	1,18 (0,546)	0,21 (0,026)	0,09 [0,022; 0,165] 0,0108	0,32 [0,074; 0,574] 0,0112
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Methode zur Gewebeuntersuchung“ 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 „Methode zur Gewebeuntersuchung“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.3 WHO PS

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0272	
0	96	25,00 (28,613)	-3,97 (1,749)	94	25,53 (34,016)	-4,36 (1,766)	0,38 [-4,519; 5,285] 0,8778	0,02 [-0,262; 0,307] 0,8781
1	157	27,18 (29,192)	0,35 (1,567)	159	28,30 (30,280)	-8,09 (1,566)	8,43 [4,076; 12,794] 0,0002	0,43 [0,204; 0,650] 0,0002
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0167	
0	93	12,54 (18,333)	-5,82 (0,591)	93	19,71 (23,176)	-4,80 (0,596)	-1,03 [-2,686; 0,635] 0,2258	-0,18 [-0,466; 0,110] 0,2248
1	160	19,38 (21,303)	-6,35 (0,505)	158	22,15 (26,765)	-7,21 (0,530)	0,86 [-0,579; 2,296] 0,2416	0,13 [-0,089; 0,351] 0,2427
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0272	
0	93	2,15 (9,589)	12,24 (0,729)	93	4,30 (15,716)	11,21 (0,733)	1,04 [-0,996; 3,072] 0,3166	0,15 [-0,141; 0,435] 0,3177
1	160	4,79 (13,400)	10,85 (0,594)	158	5,06 (14,166)	7,21 (0,622)	3,64 [1,949; 5,323] <0,0001	0,47 [0,250; 0,696] <0,0001
EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0042	
0	93	5,02 (15,500)	12,11 (0,768)	93	4,30 (14,928)	7,99 (0,773)	4,12 [1,981; 6,260] 0,0002	0,55 [0,259; 0,845] 0,0002
1	160	9,38 (17,202)	7,45 (0,649)	158	8,86 (17,411)	7,56 (0,675)	-0,12 [-1,955; 1,724] 0,9021	-0,01 [-0,234; 0,206] 0,9022

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

Studie End- punkt Sub- gruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Alopezie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0092	
0	93	4,66 (16,733)	6,39 (0,971)	93	7,53 (20,341)	8,81 (0,969)	-2,41 [-5,116; 0,293] 0,0804	-0,26 [-0,545; 0,032] 0,0813
1	160	6,25 (16,797)	6,56 (0,769)	158	11,39 (25,174)	4,90 (0,789)	1,66 [-0,513; 3,830] 0,1342	0,17 [-0,052; 0,389] 0,1337
PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0002	
0	91	1,24 (1,409)	0,09 (0,061)	93	1,51 (1,494)	-0,26 (0,061)	0,35 [0,183; 0,523] <0,0001	0,60 [0,305; 0,896] <0,0001
1	151	1,79 (1,364)	-0,33 (0,046)	155	1,90 (1,447)	-0,25 (0,048)	-0,08 [-0,207; 0,055] 0,2559	-0,13 [-0,354; 0,095] 0,2578
<p>Datenschnitt: 03.04.2023.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.</p> <p>b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>c: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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.</p> <p>e: Standardisierte Mittelwertdifferenz.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>								

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
Schwere UE					Interaktionstest: p=0,0416
0	59/100 (59,0)	7,3 [2,8; 23,5]	16/100 (16,0)	NE [NE; NE]	5,40 [3,19; 9,71] <0,0001
1	117/176 (66,5)	2,8 [1,9; 4,1]	59/175 (33,7)	NE [NE; NE]	2,85 [2,09; 3,92] <0,0001
Therapieabbrüche aufgrund von UE					Interaktionstest: p=0,0062
0	54/100 (54,0)	13,1 [6,8; NE]	2/100 (2,0)	NE [NE; NE]	36,73 [11,44; 224,35] <0,0001
1	78/176 (44,3)	NE [NE; NE]	15/175 (8,6)	NE [NE; NE]	6,26 [3,71; 11,31] <0,0001
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „WHO PS“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0041	
0	79	1,05 (0,206)	0,32 (0,025)	81	1,09 (0,360)	0,31 (0,025)	0,01 [-0,056; 0,080] 0,7314	0,05 [-0,256; 0,364] 0,7323
1	134	1,10 (0,383)	0,32 (0,019)	134	1,13 (0,498)	0,19 (0,020)	0,13 [0,072; 0,182] <0,0001	0,56 [0,313; 0,801] <0,0001
PRO-CTCAE: Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0052	
0	79	1,27 (0,499)	0,63 (0,031)	81	1,21 (0,586)	0,72 (0,031)	-0,09 [-0,176; -0,002] 0,0452	-0,32 [-0,628; -0,004] 0,0469
1	134	1,41 (0,651)	0,57 (0,026)	134	1,32 (0,583)	0,50 (0,027)	0,07 [-0,005; 0,141] 0,0690	0,22 [-0,018; 0,462] 0,0700
PRO-CTCAE: Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0162	
0	79	1,11 (0,339)	0,32 (0,031)	81	1,19 (0,573)	0,22 (0,031)	0,10 [0,018; 0,189] 0,0175	0,38 [0,063; 0,688] 0,0186
1	134	1,24 (0,474)	0,20 (0,023)	134	1,26 (0,651)	0,19 (0,024)	0,01 [-0,053; 0,078] 0,7071	0,05 [-0,194; 0,285] 0,7078

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „WHO PS“ 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 „WHO PS“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.4 Raucherstatus

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Husten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0221	
Ja	83	33,33 (28,985)	-11,20 (0,829)	84	29,76 (28,818)	-11,46 (0,868)	0,26 [-2,102; 2,614] 0,8313	0,03 [-0,271; 0,336] 0,8320
Nein	170	31,96 (26,735)	-14,08 (0,558)	167	32,14 (28,551)	-10,61 (0,579)	-3,47 [-5,044; -1,889] <0,0001	-0,47 [-0,685; -0,252] <0,0001
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0199	
Ja	83	18,88 (20,948)	-8,44 (0,615)	84	19,05 (23,305)	-7,02 (0,641)	-1,41 [-3,157; 0,335] 0,1130	-0,24 [-0,549; 0,060] 0,1155
Nein	170	15,88 (20,256)	-5,04 (0,491)	167	22,36 (26,496)	-5,90 (0,505)	0,85 [-0,532; 2,241] 0,2268	0,13 [-0,082; 0,346] 0,2265
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^d p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Allgemeine Lebensqualität/ Gesundheitszustand – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0180	
Ja	84	63,99 (18,798)	4,03 (1,394)	85	65,49 (21,979)	2,51 (1,400)	1,51 [-2,385; 5,415] 0,4443	0,12 [-0,184; 0,419] 0,4457
Nein	169	66,86 (19,753)	2,63 (0,957)	168	62,90 (21,364)	6,99 (0,967)	-4,37 [-7,045; -1,688] 0,0015	-0,35 [-0,564; -0,134] 0,0015
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-67: 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 + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
Therapieabbrüche aufgrund von UE					Interaktionstest: p=0,0402
Ja	41/90 (45,6)	23,8 [7,2; NE]	10/96 (10,4)	NE [NE; NE]	5,46 [2,85; 11,53] <0,0001
Nein	91/186 (48,9)	20,9 [10,6; NE]	7/179 (3,9)	NE [NE; NE]	15,94 [7,95; 37,92] <0,0001
UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht					Interaktionstest: p=0,0309
Ja	11/90 (12,2)	NE [NE; NE]	7/96 (7,3)	NE [NE; NE]	1,63 [0,64; 4,44] 0,3044
Nein	37/186 (19,9)	NE [NE; NE]	6/179 (3,4)	NE [NE; NE]	6,68 [3,04; 17,61] <0,0001
UE nach PT: Leukozytenzahl erniedrigt					Interaktionstest: p=0,0414
Ja	11/90 (12,2)	NE [NE; NE]	1/96 (1,0)	NE [NE; NE]	12,45 [2,42; 227,43] 0,0009
Nein	33/186 (17,7)	NE [NE; NE]	17/179 (9,5)	NE [NE; NE]	2,01 [1,14; 3,70] 0,0158
UESI nach SOC: ILD und Pneumonitis					Interaktionstest: p=0,0389
Ja	2/90 (2,2)	NE [NE; NE]	7/96 (7,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,04; 1,18] 0,0861
Nein	7/186 (3,8)	NE [NE; NE]	3/179 (1,7)	NE [NE; NE]	2,19 [0,61; 10,18] 0,2354
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-68: 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 + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Übelkeit – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0218	
Ja	75	1,23 (0,502)	0,21 (0,030)	78	1,22 (0,612)	0,06 (0,031)	0,15 [0,068; 0,237] 0,0005	0,57 [0,245; 0,892] 0,0006
Nein	138	1,23 (0,499)	0,28 (0,018)	137	1,25 (0,553)	-0,01 (0,019)	0,29 [0,242; 0,344] <0,0001	1,35 [1,092; 1,616] <0,0001
Datenschnitt: 03.04.2023. 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 wurden. 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Raucherstatus“ 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 „Raucherstatus“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.5 Geschlecht

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0278	
Männlich	95	16,49 (20,556)	-7,17 (0,607)	94	19,86 (25,550)	-5,57 (0,656)	-1,60 [-3,355; 0,160] 0,0747	-0,26 [-0,545; 0,027] 0,0762
Weiblich	158	17,09 (20,516)	-5,48 (0,498)	157	22,08 (25,474)	-6,61 (0,502)	1,12 [-0,265; 2,515] 0,1126	0,18 [-0,042; 0,400] 0,1131
EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie – Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung							Interaktionstest: p=0,0127	
Männlich	95	8,77 (16,990)	8,03 (0,877)	94	5,67 (15,176)	8,52 (0,939)	-0,49 [-3,020; 2,047] 0,7060	-0,05 [-0,340; 0,230] 0,7059
Weiblich	158	7,17 (16,546)	10,04 (0,607)	157	8,07 (17,460)	7,19 (0,608)	2,86 [1,170; 4,541] 0,0009	0,37 [0,151; 0,597] 0,0010
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-70: 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 + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
Schwere UE Interaktionstest: p=0,0340					
Männlich	58/104 (55,8)	8,5 [2,7; NE]	33/107 (30,8)	NE [NE; NE]	2,34 [1,54; 3,63] <0,0001
Weiblich	118/172 (68,6)	2,8 [2,1; 4,6]	42/168 (25,0)	NE [NE; NE]	4,28 [3,03; 6,15] <0,0001
Therapieabbrüche aufgrund von UE Interaktionstest: p=0,0489					
Männlich	47/104 (45,2)	NE [NE; NE]	10/107 (9,3)	NE [NE; NE]	5,65 [2,98; 11,85] <0,0001
Weiblich	85/172 (49,4)	17,7 [7,2; NE]	7/168 (4,2)	NE [NE; NE]	15,74 [7,83; 37,50] <0,0001
UE nach PT: Ausschlag Interaktionstest: p=0,0315					
Männlich	38/104 (36,5)	NE [NE; NE]	19/107 (17,8)	NE [NE; NE]	2,29 [1,34; 4,06] 0,0023
Weiblich	39/172 (22,7)	NE [NE; NE]	38/168 (22,6)	NE [NE; NE]	1,06 [0,68; 1,66] 0,7906
Datenschnitt: 03.04.2023. 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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ 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 „Geschlecht“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.6 Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0374	
Positiv	192	28,30 (29,797)	-2,08 (1,365)	194	27,84 (30,981)	-8,75 (1,360)	6,67 [2,883; 10,459] 0,0006	0,35 [0,151; 0,553] 0,0006
Negativ	39	18,80 (21,350)	0,03 (1,993)	34	21,57 (30,575)	0,68 (2,113)	-0,65 [-6,436; 5,131] 0,8229	-0,05 [-0,512; 0,408] 0,8243
Unbekannt	22	NC	NC	25	NC	NC	NC	NC
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in Armen oder Schultern – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
Positiv	193	17,96 (20,966)	-4,63 (0,507)	193	19,86 (25,513)	-5,45 (0,520)	0,82 [-0,603; 2,247] 0,2578	0,12 [-0,085; 0,315] 0,2588
Negativ	38	16,67 (27,672)	-0,12 (1,316)	33	10,10 (19,516)	2,62 (1,416)	-2,74 [-6,560; 1,088] 0,1599	-0,33 [-0,803; 0,137] 0,1646
Unbekannt	22	18,18 (22,366)	-3,08 (1,987)	25	22,67 (24,944)	7,61 (2,067)	-10,69 [-16,371; -5,009] 0,0003	-1,06 [-1,680; -0,449] 0,0007
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0066	
Positiv	193	17,27 (20,154)	-6,12 (0,443)	193	21,59 (25,005)	-7,05 (0,454)	0,93 [-0,319; 2,175] 0,1445	0,15 [-0,051; 0,348] 0,1448
Negativ	38	15,79 (21,556)	-7,07 (0,917)	33	17,17 (23,748)	-3,78 (0,985)	-3,28 [-5,930; -0,631] 0,0154	-0,57 [-1,050; -0,098] 0,0182
Unbekannt	22	15,15 (22,366)	-4,84 (1,512)	25	24,00 (31,210)	-2,78 (1,687)	-2,06 [-6,423; 2,308] 0,3529	-0,26 [-0,834; 0,317] 0,3793

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0009	
Positiv	193	4,32 (13,124)	11,85 (0,510)	193	4,15 (13,397)	7,99 (0,521)	3,86 [2,434; 5,293] <0,0001	0,54 [0,336; 0,742] <0,0001
Negativ	38	2,63 (9,109)	11,76 (1,392)	33	6,06 (15,489)	13,92 (1,499)	-2,16 [-6,208; 1,887] 0,2940	-0,25 [-0,717; 0,220] 0,2980
Unbekannt	22	1,52 (7,107)	-	25	8,00 (22,111)	-	1,42 [-2,566; 5,409] 0,4826	-
EORTC QLQ-LC13 Alopezie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
Positiv	193	5,87 (17,679)	8,27 (0,706)	193	8,48 (21,858)	6,26 (0,710)	2,00 [0,034; 3,970] 0,0461	0,20 [0,003; 0,403] 0,0465
Negativ	38	4,39 (13,800)	2,85 (1,210)	33	10,10 (22,799)	7,23 (1,294)	-4,39 [-7,906; -0,867] 0,0149	-0,58 [-1,059; -0,106] 0,0166
Unbekannt	22	6,06 (13,159)	-2,60 (2,062)	25	21,33 (33,166)	6,30 (2,051)	-8,89 [-14,851; -2,935] 0,0039	-0,88 [-1,478, -0,273] 0,0044
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
SUE Interaktionstest: p=0,0073					
Positiv	77/211 (36,5)	NE [NE; NE]	42/204 (20,6)	NE [NE; NE]	1,95 [1,34; 2,86] 0,0004
Negativ	21/41 (51,2)	27,9 [6,4; NE]	3/39 (7,7)	NE [NE; NE]	8,48 [2,92; 35,93] <0,0001
Unbekannt	6/24 (25,0)	NE [NE; NE]	8/32 (25,0)	NE [NE; NE]	0,88 [0,29; 2,53] 0,8122
UE nach SOC: Untersuchungen Interaktionstest: p=0,0401					
Positiv	136/211 (64,5)	4,2 [2,7; 6,2]	67/204 (32,8)	NE [NE; NE]	2,68 [2,00; 3,61] <0,0001
Negativ	22/41 (53,7)	3,4 [2,2; NE]	18/39 (46,2)	NE [NE; NE]	1,37 [0,74; 2,59] 0,3174
Unbekannt	12/24 (50,0)	19,4 [2,1; NE]	13/32 (40,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,52; 2,55] 0,7137
UE nach PT: Alaninaminotransferase erhöht Interaktionstest: p=0,0004					
Positiv	50/211 (23,7)	NE [NE; NE]	10/204 (4,9)	NE [NE; NE]	5,52 [2,93; 11,56] <0,0001
Negativ	4/41 (9,8)	NE [NE; NE]	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,19; 2,86] 0,6768
Unbekannt	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	6/32 (18,8)	NE [NE; NE]	0,37 [0,05; 1,62] 0,1957
UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht Interaktionstest: p=0,0397					
Positiv	42/211 (19,9)	NE [NE; NE]	7/204 (3,4)	NE [NE; NE]	6,46 [3,10; 15,73] <0,0001
Negativ	3/41 (7,3)	NE [NE; NE]	3/39 (7,7)	NE [NE; NE]	0,97 [0,18; 5,22] 0,9656

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
Unbekannt	3/24 (12,5)	NE [NE; NE]	3/32 (9,4)	NE [NE; NE]	1,18 [0,22; 6,38] 0,8396
UE nach PT: Leukozytenzahl erniedrigt					Interaktionstest: p=0,0220
Positiv	39/211 (18,5)	NE [NE; NE]	11/204 (5,4)	NE [NE; NE]	3,79 [2,01; 7,76] <0,0001
Negativ	2/41 (4,9)	NE [NE; NE]	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	0,37 [0,05; 1,70] 0,2066
Unbekannt	3/24 (12,5)	NE [NE; NE]	2/32 (6,3)	NE [NE; NE]	2,03 [0,34; 15,38] 0,4332
UE nach PT: Neutrophilenzahl erniedrigt					Interaktionstest: p=0,0098
Positiv	53/211 (25,1)	NE [NE; NE]	10/204 (4,9)	NE [NE; NE]	5,84 [3,11; 12,20] <0,0001
Negativ	3/41 (7,3)	NE [NE; NE]	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	0,55 [0,11; 2,25] 0,4069
Unbekannt	6/24 (25,0)	NE [NE; NE]	1/32 (3,1)	NE [NE; NE]	8,50 [1,45; 160,60] 0,0150
Datenschnitt: 03.04.2023. 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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® Test“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0007	
Positiv	161	1,09 (0,333)	0,34 (0,017)	163	1,10 (0,404)	0,21 (0,018)	0,13 [0,082; 0,179] <0,0001	0,59 [0,366; 0,811] <0,0001
Negativ	32	1,08 (0,314)	0,27 (0,044)	30	1,18 (0,533)	0,37 (0,046)	-0,09 [-0,218; 0,035] 0,1558	-0,36 [-0,861; 0,144] 0,1620
Unbekannt	20	1,08 (0,335)	-	22	1,14 (0,640)	-	-0,04 [-0,184; 0,108] 0,6053	-
PRO-CTCAE: Weicher oder wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0054	
Positiv	161	1,23 (0,584)	0,53 (0,027)	163	1,26 (0,597)	0,62 (0,028)	-0,08 [-0,158; -0,005] 0,0360	-0,23 [-0,451; -0,014] 0,0368
Negativ	32	1,22 (0,553)	0,53 (0,080)	30	1,27 (0,583)	0,76 (0,082)	-0,23 [-0,458; -0,006] 0,0444	-0,51 [-1,016; -0,002] 0,0489
Unbekannt	20	1,35 (0,671)	0,57 (0,066)	22	1,36 (0,790)	0,35 (0,070)	0,21 [0,022; 0,401] 0,0287	0,66 [0,039; 1,287] 0,0372
PRO-CTCAE: Haarausfall – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
Positiv	161	1,19 (0,638)	0,29 (0,028)	163	1,17 (0,654)	0,22 (0,028)	0,07 [-0,006; 0,148] 0,0708	0,20 [-0,018; 0,419] 0,0717
Negativ	32	1,16 (0,448)	0,05 (0,043)	30	1,40 (0,968)	0,15 (0,044)	-0,10 [-0,224; 0,019] 0,0981	-0,42 [-0,924; 0,083] 0,1019
Unbekannt	20	1,20 (0,410)	-0,11 (0,075)	22	1,91 (1,411)	0,21 (0,076)	-0,32 [-0,539; -0,100] 0,0049	-0,90 [-1,543; -0,265] 0,0055

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®] Test“ ein gleichgerichteter Effekt 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 „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®] Test“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.7 EGFR-Mutationstyp

Tabelle 4-74: 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 + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline						Interaktionstest: p=0,0128		
Exon 19 Deletion	153	26,58 (30,435)	0,65 (1,589)	156	28,85 (32,591)	-7,98 (1,571)	8,63 [4,230; 13,025] 0,0001	0,44 [0,212; 0,664] 0,0001
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	100	26,00 (26,625)	-4,51 (1,709)	95	25,26 (30,253)	-4,28 (1,788)	-0,23 [-5,105; 4,647] 0,9264	-0,01 [-0,294; 0,268] 0,9266
EORTC QLQ-LC13 Hämoptyse – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline						Interaktionstest: p=0,0021		
Exon 19 Deletion	154	1,95 (8,721)	-1,40 (0,140)	154	5,19 (16,227)	-1,79 (0,141)	0,39 [0,001; 0,781] 0,0494	0,22 [0,000; 0,448] 0,0503
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	99	2,36 (8,588)	-3,07 (0,171)	95	6,32 (18,383)	-2,52 (0,189)	-0,55 [-1,054; -0,052] 0,0307	-0,31 [-0,594; -0,028] 0,0313
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline						Interaktionstest: p=0,0019		
Exon 19 Deletion	154	17,10 (20,956)	-5,50 (0,500)	154	21,86 (25,389)	-6,90 (0,503)	1,40 [0,007; 2,791] 0,0489	0,22 [0,000; 0,448] 0,0497
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	99	16,50 (19,848)	-7,29 (0,601)	95	20,35 (25,863)	-4,94 (0,657)	-2,35 [-4,113; -0,597] 0,0087	-0,38 [-0,663; -0,095] 0,0089

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund– Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0253	
Exon 19 Deletion	154	4,98 (13,626)	12,13 (0,570)	154	3,46 (11,540)	8,58 (0,572)	3,55 [1,964; 5,137] <0,0001	0,50 [0,273; 0,726] <0,0001
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	99	2,02 (9,305)	10,05 (0,790)	95	7,02 (18,765)	9,43 (0,862)	0,62 [-1,702; 2,951] 0,5983	0,08 [-0,205; 0,358] 0,5942
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0055	
Exon 19 Deletion	154	26,41 (21,969)	-2,81 (0,676)	154	25,32 (23,303)	-6,51 (0,674)	3,70 [1,830; 5,578] 0,0001	0,44 [0,215; 0,667] 0,0001
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	99	19,08 (17,391)	-3,43 (0,798)	95	29,24 (25,731)	-2,68 (0,860)	-0,74 [-3,070; 1,580] 0,5292	-0,09 [-0,373; 0,191] 0,5268
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „EGFR-Mutationstyp“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0309	
Exon 19 Deletion	153	84,97 (16,308)	-3,71 (0,936)	156	85,36 (19,797)	0,54 (0,926)	-4,24 [-6,834; -1,651] 0,0014	-0,37 [-0,591; -0,141] 0,0014
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	100	86,67 (16,067)	-1,22 (1,094)	95	85,44 (20,229)	-2,11 (1,150)	0,90 [-2,233; 4,029] 0,5724	0,08 [-0,200; 0,362] 0,5731
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0316	
Exon 19 Deletion	153	74,24 (20,797)	4,13 (1,072)	156	75,05 (21,325)	7,57 (1,059)	-3,44 [-6,406; -0,479] 0,0230	-0,26 [-0,483; -0,035] 0,0232
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	100	75,17 (19,854)	9,80 (1,088)	95	73,07 (22,885)	7,46 (1,144)	2,35 [-0,768; 5,463] 0,1389	0,21 [-0,069; 0,494] 0,1394
EORTC QLQ- C30 Soziale Funktion – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0048	
Exon 19 Deletion	153	76,36 (23,306)	-2,49 (1,301)	156	75,32 (27,919)	6,10 (1,287)	-8,59 [-12,192; -4,994] <0,0001	-0,53 [-0,760; -0,306] <0,0001
Exon 21 (L858R) Substitutionsmutation	100	74,67 (23,864)	4,14 (1,588)	95	72,11 (27,978)	4,32 (1,668)	-0,19 [-4,730; 4,359] 0,9359	-0,01 [-0,292; 0,269] 0,9360

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-76: 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 + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UESI nach SOC: Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					Interaktionstest: p=0,0222
Exon 19 Deletion	18/172 (10,5)	NE [NE; NE]	3/167 (1,8)	NE [NE; NE]	5,92 [2,00; 25,28] 0,0006
Exon 21 (L858R) Substitutions- mutation	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	7/106 (6,6)	NE [NE; NE]	1,01 [0,36; 2,87] 0,9922
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-77: 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 + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Übelkeit – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0013	
Exon 19 Deletion	126	1,25 (0,543)	0,31 (0,021)	128	1,24 (0,551)	0,00 (0,021)	0,31 [0,253; 0,368] <0,0001	1,33 [1,054; 1,598] <0,0001
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	87	1,19 (0,426)	0,18 (0,024)	85	1,24 (0,615)	0,04 (0,025)	0,13 [0,066; 0,202] 0,0001	0,59 [0,285; 0,896] 0,0002
PRO-CTCAE: Bauchschmerzen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0006	
Exon 19 Deletion	126	1,19 (0,453)	0,32 (0,018)	128	1,14 (0,434)	0,19 (0,018)	0,13 [0,079; 0,181] <0,0001	0,63 [0,375; 0,879] <0,0001
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	87	1,15 (0,415)	0,16 (0,025)	85	1,32 (0,695)	0,18 (0,028)	-0,02 [-0,093; 0,055] 0,6090	-0,08 [-0,377; 0,221] 0,6090
PRO-CTCAE: Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
Exon 19 Deletion	126	1,12 (0,430)	0,12 (0,012)	128	1,04 (0,210)	0,07 (0,012)	0,05 [0,13; 0,078] 0,0058	0,35 [0,099; 0,594] 0,0062
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	87	1,08 (0,487)	0,02 (0,016)	85	1,15 (0,562)	0,10 (0,017)	-0,08 [-0,123; -0,033] 0,0007	-0,52 [-0,821; -0,213] 0,0009

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0308	
Exon 19 Deletion	126	1,38 (0,618)	0,65 (0,026)	128	1,25 (0,575)	0,58 (0,026)	0,06 [-0,012; 0,135] 0,1029	0,20 [-0,042; 0,452] 0,1033
Exon 21 (L858R) Substitu- tions- mutation	87	1,32 (0,581)	0,52 (0,030)	85	1,33 (0,605)	0,60 (0,033)	-0,08 [-0,166; 0,010] 0,0825	-0,26 [-0,565; 0,036] 0,0845
<p>Datenschnitt: 03.04.2023.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.</p> <p>b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>c: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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.</p> <p>e: Standardisierte Mittelwertdifferenz.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>								

Für das Subgruppenmerkmal „EGFR-Mutationstyp“ konnten 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 „EGFR-Mutationstyp“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.8 Zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0431	
Positiv	227	26,87 (28,522)	-0,38 (1,261)	220	27,12 (31,803)	-6,99 (1,288)	6,61 [3,070; 10,155] 0,0003	0,35 [0,160; 0,533] 0,0003
Negativ	3	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Unbekannt	23	21,74 (34,243)	-10,00 (3,131)	30	26,67 (29,556)	-4,92 (2,624)	-5,08 [-13,286; 3,131] 0,2200	-0,34 [-0,889; 0,206] 0,2216
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0470	
Positiv	229	4,22 (12,744)	11,38 (0,485)	219	4,72 (15,079)	9,48 (0,510)	1,90 [0,518; 3,280] 0,0071	0,25 [0,069; 0,441] 0,0073
Negativ	3	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Unbekannt	21	0,00 (0,000)	8,87 (1,660)	29	5,75 (12,814)	5,24 (1,322)	3,63 [-0,655; 7,909] 0,0963	0,49 [-0,083; 1,058] 0,0940
EORTC QLQ-LC13 Dyspnoe – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0014	
Positiv	229	23,87 (20,669)	-3,28 (0,529)	219	26,13 (23,145)	-4,94 (0,553)	1,66 [0,158; 3,160] 0,0304	0,20 [0,019; 0,390] 0,0308
Negativ	3	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Unbekannt	21	21,16 (19,533)	1,75 (2,282)	29	27,97 (30,082)	-7,40 (1,878)	9,15 [3,233; 15,058] 0,0028	0,88 [0,288; 1,467] 0,0035

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Periphere Neuropathie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0134	
Positiv	229	6,99 (14,962)	9,37 (0,514)	219	7,00 (16,018)	8,81 (0,541)	0,57 [-0,897; 2,031] 0,4478	0,07 [-0,114; 0,257] 0,4481
Negativ	3	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Unbekannt	21	15,87 (29,096)	6,74 (2,280)	29	9,20 (21,633)	-1,05 (1,846)	7,79 [1,938; 13,647] 0,0096	0,76 [0,173; 1,338] 0,0110
Datenschnitt: 03.04.2023.								
ID: Insufficient data (Unzureichende Daten). Diese Darstellung erfolgt bei jenen Subgruppenebenen für die <10 Patient:innen angezeigt sind.								
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.								
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems					Interaktionstest: p=0,0320
Positiv	86/248 (34,7)	NE [NE; NE]	65/238 (27,3)	NE [NE; NE]	1,34 [0,97; 1,86] 0,0714
Negativ	1/3 (33,3)	NE [NE; NE]	0/4	NE [NE; NE]	NC [NC] NC
Unbekannt	16/25 (64,0)	2,7 [1,3; 18,7]	10/33 (30,3)	NE [NE; NE]	3,38 [1,55; 7,72] 0,0022
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0369	
Positiv	190	1,34 (0,603)	0,60 (0,021)	188	1,24 (0,508)	0,62 (0,022)	-0,03 [-0,085; 0,035] 0,4066	-0,09 [-0,287; 0,116] 0,4065
Negativ	2	ID	ID	3	ID	ID	ID	ID
Unbekannt	21	1,52 (0,602)	0,58 (0,067)	24	1,54 (0,932)	0,37 (0,062)	0,21 [0,032; 0,393] 0,0212	0,69 [0,081; 1,290] 0,0262
Datenschnitt: 03.04.2023. ID: Insufficient data (Unzureichende Daten). Diese Darstellung erfolgt bei jenen Subgruppenebenen für die <10 Patient:innen angezeigt sind. 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 wurden. 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)								

Für das Subgruppenmerkmal „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ konnten 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 „zentral bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.9 ZNS-Metastasen zur Baseline

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)			Osimertinib (N=275)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Husten – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0211	
Ja	103	39,16 (27,387)	-18,55 (0,702)	101	35,97 (28,938)	-14,24 (0,781)	-4,31 [-6,376; -2,248] <0,0001	-0,57 [-0,854; -0,293] <0,0001
Nein	150	27,78 (26,593)	-9,74 (0,618)	150	28,22 (28,045)	-8,64 (0,614)	-1,11 [-2,815; 0,598] 0,2028	-0,15 [-0,373; 0,080] 0,2048
EORTC QLQ-LC13 Hämoptyse – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0091	
Ja	103	2,91 (10,548)	-2,21 (0,218)	101	5,61 (17,682)	-2,87 (0,238)	0,66 [0,026; 1,297] 0,0412	0,29 [0,010; 0,562] 0,0421
Nein	150	1,56 (7,054)	-1,87 (0,111)	150	5,56 (16,573)	-1,57 (0,110)	-0,30 [-0,606; 0,005] 0,0540	-0,22 [-0,449; 0,005] 0,0550
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0334	
Ja	103	19,09 (21,186)	-6,62 (0,575)	101	17,49 (22,407)	-5,45 (0,644)	-1,17 [-2,864; 0,527] 0,1765	-0,19 [-0,464; 0,086] 0,1782
Nein	150	15,33 (19,929)	-5,62 (0,516)	150	23,78 (27,126)	-6,86 (0,510)	1,24 [-0,192; 2,671] 0,0897	0,20 [-0,030; 0,424] 0,0891
EORTC QLQ-LC13 Alopezie – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0102	
Ja	103	6,47 (17,501)	5,81 (1,034)	101	13,20 (28,315)	4,16 (1,093)	1,65 [-1,338; 4,631] 0,2788	0,15 [-0,122; 0,428] 0,2763
Nein	150	5,11 (16,264)	6,80 (0,728)	150	7,78 (19,470)	7,91 (0,719)	-1,11 [-3,124; 0,902] 0,2787	-0,13 [-0,352; 0,101] 0,2793

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)			Osimertinib (N=275)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems					Interaktionstest: p=0,0419
Ja	37/113 (32,7)	NE [NE; NE]	35/110 (31,8)	NE [NE; NE]	1,03 [0,65; 1,64] 0,9075
Nein	66/163 (40,5)	NE [NE; NE]	40/165 (24,2)	NE [NE; NE]	1,93 [1,31; 2,88] 0,0009
Schwere UE nach PT: Neutrophilenzahl erniedrigt					Interaktionstest: p<0,0001
Ja	16/113 (14,2)	NE [NE; NE]	1/110 (0,9)	NE [NE; NE]	15,92 [3,25; 287,28] <0,0001
Nein	15/163 (9,2)	NE [NE; NE]	1/165 (0,6)	NE [NE; NE]	15,90 [3,22; 287,57] <0,0001
UESI nach SOC: Hämatologische Toxizitäten					Interaktionstest: p=0,0201
Ja	80/113 (70,8)	1,4 [0,8; 2,6]	35/110 (31,8)	NE [NE; NE]	3,18 [2,16; 4,79] <0,0001
Nein	117/163 (71,8)	2,1 [1,4; 2,8]	31/165 (18,8)	NE [NE; NE]	6,19 [4,21; 9,37] <0,0001
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ZNS-Metastasen zur Baseline“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Wunde oder offene Stellen in Mund oder Hals – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
						Interaktionstest: p=0,0063		
Ja	84	1,11 (0,418)	0,36 (0,024)	85	1,14 (0,521)	0,19 (0,027)	0,17 [0,100; 0,242] <0,0001	0,72 [0,413; 1,036] <0,0001
Nein	129	1,07 (0,256)	0,30 (0,019)	130	1,10 (0,399)	0,27 (0,019)	0,02 [-0,029; 0,078] 0,3660	0,11 [-0,132; 0,356] 0,3675
PRO-CTCAE: Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
						Interaktionstest: p=0,0290		
Ja	84	1,08 (0,409)	0,09 (0,013)	85	1,09 (0,447)	0,05 (0,014)	0,05 [0,010; 0,084] 0,0120	0,39 [0,081; 0,690] 0,0130
Nein	129	1,11 (0,481)	0,08 (0,013)	130	1,07 (0,353)	0,09 (0,013)	-0,02 [-0,052; 0,020] 0,3816	-0,11 [-0,352; 0,135] 0,3832
PRO-CTCAE: Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
						Interaktionstest: p=0,0279		
Ja	84	1,39 (0,640)	0,62 (0,032)	85	1,33 (0,625)	0,55 (0,035)	0,08 [-0,017; 0,170] 0,1074	0,25 [-0,056; 0,550] 0,1098
Nein	129	1,33 (0,577)	0,58 (0,026)	130	1,25 (0,558)	0,62 (0,026)	-0,04 [-0,115; 0,027] 0,2270	-0,15 [-0,394; 0,094] 0,2280
PRO-CTCAE: Haarausfall – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
						Interaktionstest: p=0,0031		
Ja	84	1,26 (0,730)	0,17 (0,040)	85	1,33 (0,956)	0,10 (0,042)	0,07 [-0,041; 0,186] 0,2118	0,19 [-0,110; 0,494] 0,2135
Nein	129	1,14 (0,480)	0,23 (0,028)	130	1,25 (0,748)	0,26 (0,027)	-0,03 [-0,109; 0,044] 0,4087	-0,10 [-0,346; 0,141] 0,4094

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ZNS-Metastasen zur Baseline“ 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 „ZNS-Metastasen zur Baseline“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.10 Zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
Schwere UE nach SOC: Untersuchungen					Interaktionstest: p=0,0235
Zentral bestätigte EGFR-Mutation in Gewebe oder ctDNA	61/263 (23,2)	NE [NE; NE]	14/266 (5,3)	NE [NE; NE]	4,88 [2,81; 9,08] <0,0001
Keine zentrale Bestätigung	1/13 (7,7)	NE [NE; NE]	2/9 (22,2)	NE [NE; NE]	0,29 [0,01; 3,03] 0,2940
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Weicher und wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0189	
Zentral bestätigte EGFR- Mutation in Gewebe oder ctDNA	201	1,24 (0,596)	0,53 (0,025)	208	1,28 (0,621)	0,62 (0,025)	-0,09 [-0,161; -0,021] 0,0110	-0,25 [-0,446; -0,057] 0,0114
Keine zentrale Bestätigung	12	1,17 (0,389)	-	7	1,14 (0,378)	-	-	-
PRO-CTCAE: Bauchschmerzen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0007	
Zentral bestätigte EGFR- Mutation in Gewebe oder ctDNA	201	1,17 (0,437)	0,25 (0,015)	208	1,21 (0,559)	0,19 (0,016)	0,06 [0,015; 0,101] 0,0080	-0,26 [0,067; 0,457] 0,0083
Keine zentrale Bestätigung	12	1,28 (0,446)	-	7	1,29 (0,488)	-	-	-
PRO-CTCAE: Trockene Haut – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0193	
Zentral bestätigte EGFR- Mutation in Gewebe oder ctDNA	201	1,36 (0,609)	0,58 (0,021)	208	1,27 (0,560)	0,60 (0,021)	-0,01 [-0,070; 0,045] 0,6658	-0,04 [-0,237; 0,151] 0,6659
Keine zentrale Bestätigung	12	1,33 (0,492)	-	7	1,57 (1,134)	-	-	-

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Taubheit oder Kribbeln in Händen und Füßen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0001	
Zentral bestätigte EGFR- Mutation in Gewebe oder ctDNA	201	1,19 (0,420)	0,24 (0,018)	208	1,23 (0,629)	0,21 (0,018)	0,02 [-0,028; 0,073] 0,3811	0,09 [-0,107; 0,280] 0,3823
Keine zentrale Bestätigung	12	1,33 (0,615)	-	7	1,14 (0,378)	-	-	-
<p>Datenschnitt: 03.04.2023.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.</p> <p>b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>c: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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.</p> <p>e: Standardisierte Mittelwertdifferenz.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>								

Für das Subgruppenmerkmal „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ konnten 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 „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.11 Alter bei Screening

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in Armen oder Schultern – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0257	
<65 Jahre	158	19,83 (22,896)	-4,46 (0,605)	150	21,33 (24,510)	-5,31 (0,644)	0,86 [-0,877; 2,593] 0,3323	0,11 [-0,113; 0,334] 0,3331
≥65 Jahre	95	14,39 (20,428)	-2,37 (0,754)	101	15,18 (25,177)	0,14 (0,740)	-2,51 [-4,585; -0,436] 0,0178	-0,34 [-0,620; -0,056] 0,0188
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in anderen Körperteilen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
<65 Jahre	158	23,21 (24,297)	-3,14 (0,543)	150	27,78 (28,488)	-6,88 (0,579)	3,74 [2,181; 5,299] <0,0001	0,54 [0,309; 0,764] <0,0001
≥65 Jahre	95	19,65 (22,542)	-1,76 (0,741)	101	26,07 (31,483)	0,50 (0,724)	-2,26 [-4,291; -0,222] 0,0298	-0,31 [-0,592; -0,028] 0,0310
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in der Brust – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p<0,0001	
<65 Jahre	158	17,72 (20,836)	-6,54 (0,505)	150	25,11 (27,290)	-8,43 (0,539)	1,89 [0,434; 3,346] 0,0110	0,29 [0,067; 0,516] 0,0110
≥65 Jahre	95	15,44 (19,935)	-5,55 (0,598)	101	15,51 (21,377)	-2,73 (0,586)	-2,82 [-4,462; -1,175] 0,0008	-0,48 [-0,763; -0,195] 0,0010
PGIS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0134	
<65 Jahre	152	1,64 (1,383)	-0,29 (0,048)	149	1,95 (1,460)	-0,49 (0,050)	0,20 [0,063; 0,338] 0,0043	0,33 [0,103; 0,558] 0,0044
≥65 Jahre	90	1,48 (1,440)	0,05 (0,059)	99	1,45 (1,452)	0,11 (0,057)	-0,05 [-0,212; 0,109] 0,5277	-0,09 [-0,377; 0,194] 0,5303

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UESI nach SOC: ILD und Pneumonitis					Interaktionstest: p=0,0355
<65 Jahre	1/172 (0,6)	NE [NE; NE]	5/164 (3,0)	NE [NE; NE]	0,18 [0,01; 1,09] 0,0638
≥65 Jahre	8/104 (7,7)	NE [NE; NE]	5/111 (4,5)	NE [NE; NE]	1,76 [0,59; 5,82] 0,3145
Datenschnitt: 03.04.2023.					
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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet.					
Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (61)					

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „zentrale Bestätigung der EGFR-Mutation“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Übelkeit – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0009	
<65 Jahre	127	1,27 (0,519)	0,30 (0,021)	127	1,25 (0,597)	-0,02 (0,022)	0,32 [0,260; 0,378] <0,0001	1,33 [1,054; 1,598] <0,0001
≥65 Jahre	86	1,17 (0,464)	0,19 (0,024)	88	1,23 (0,541)	0,07 (0,023)	0,12 [0,053; 0,183] 0,0004	0,54 [0,233; 0,838] 0,0005
PRO-CTCAE: Erbrechen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0002	
<65 Jahre	127	1,06 (0,244)	0,10 (0,012)	127	1,11 (0,417)	0,00 (0,012)	0,10 [0,068; 0,133] <0,0001	0,76 [0,504; 1,013] <0,0001
≥65 Jahre	86	1,03 (0,240)	0,05 (0,012)	88	1,10 (0,448)	0,05 (0,012)	0,00 [-0,034; 0,034] 0,9911	0,00 [-0,296; 0,299] 0,9912
PRO-CTCAE: Weicher oder wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0087	
<65 Jahre	127	1,27 (0,636)	0,53 (0,033)	127	1,27 (0,597)	0,67 (0,034)	-0,15 [-0,238; -0,054] 0,0018	-0,39 [-0,639; -0,143] 0,0020
≥65 Jahre	86	1,20 (0,505)	0,55 (0,036)	88	1,28 (0,642)	0,52 (0,037)	0,03 [-0,070; 0,133] 0,5463	0,09 [-0,206; 0,388] 0,5480
PRO-CTCAE: Bauchschmerzen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0008	
<65 Jahre	127	1,20 (0,446)	0,27 (0,019)	127	1,24 (0,624)	0,13 (0,019)	0,13 [0,082; 0,187] <0,0001	0,63 [0,376; 0,880] <0,0001
≥65 Jahre	86	1,13 (0,390)	0,24 (0,025)	88	1,17 (0,441)	0,26 (0,025)	-0,02 [-0,088; 0,051] 0,6007	-0,08 [-0,376; 0,218] 0,6022

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Haarausfall – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0440	
<65 Jahre	127	1,18 (0,541)	0,21 (0,030)	127	1,34 (0,919)	0,16 (0,030)	0,05 [-0,035; 0,133] 0,2548	0,14 [-0,103; 0,389] 0,2546
≥65 Jahre	86	1,20 (0,665)	0,22 (0,039)	88	1,19 (0,692)	0,28 (0,039)	-0,06 [-0,165; 0,052] 0,3038	-0,16 [-0,453; 0,142] 0,3061
Datenschnitt: 03.04.2023. 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 wurden. 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)								

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter bei Screening“ 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 bei Screening“ ausgegangen.

4.3.1.3.10.1.12 Region

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)			Osimertinib (N=275)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0272	
Asien	158	5,91 (12,907)	0,68 (0,636)	160	5,42 (14,784)	-0,69 (0,640)	1,37 [-0,404; 3,147] 0,1296	0,17 [-0,050; 0,390] 0,1302
Europa	19	NC	NC	21	NC	NC	NC	NC
Nordamerika	18	NC	NC	17	NC	NC	NC	NC
Rest der Welt	58	7,47 (13,670)	2,76 (0,940)	55	7,27 (17,790)	-0,67 (1,032)	3,44 [0,659; 6,214] 0,0160	0,46 [0,087; 0,835] 0,0157
EORTC QLQ-LC13 Schmerzen in Armen oder Schultern – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0058	
Asien	162	18,93 (21,302)	-3,64 (0,553)	161	19,67 (25,131)	-4,57 (0,571)	0,93 [-0,630; 2,490] 0,2422	0,13 [-0,088; 0,348] 0,2436
Europa	18	NC	NC	20	NC	NC	NC	NC
Nordamerika	17	19,61 (26,507)	-0,66 (2,115)	15	13,33 (21,082)	1,55 (2,041)	-2,20 [-8,063; 3,654] 0,4559	-0,26 [-0,955; 0,440] 0,4697
Rest der Welt	56	16,07 (24,611)	-5,25 (1,203)	55	16,97 (24,740)	0,50 (1,292)	-5,75 [-9,226; -2,271] 0,0013	-0,61 [-0,995; -0,233] 0,0016

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)			Osimertinib (N=275)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
<p>Datenschnitt: 03.04.2023.</p> <p>a: Anzahl analysierter Patient:innen.</p> <p>b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>c: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.</p> <p>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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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.</p> <p>e: Standardisierte Mittelwertdifferenz.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (61)</p>								

Tabelle 4-90: 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 + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
SUE Interaktionstest: p=0,0251					
Asien	72/168 (42,9)	31,9 [23,6; NE]	29/166 (17,5)	NE [NE; NE]	2,83 [1,86; 4,43] <0,0001
Europa	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	9/23 (39,1)	21,7 [14,8; NE]	0,51 [0,16; 1,48] 0,2174
Nordamerika	5/20 (25,0)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7)	NE [NE; NE]	1,27 [0,35; 4,56] 0,7069
Rest der Welt	22/66 (33,3)	NE [NE; NE]	10/64 (15,6)	NE [NE; NE]	2,19 [1,06; 4,83] 0,0329
UE nach PT: Schmerzen Oberbauch Interaktionstest: p=0,0180					
Asien	15/168 (8,9)	NE [NE; NE]	3/166 (1,8)	NE [NE; NE]	4,90 [1,62; 21,15] 0,0036
Europa	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]	0/23	NE [NE; NE]	NC [NC] NC
Nordamerika	0/20	NE [NE; NE]	0/22	NE [NE; NE]	NC [NC] NC
Rest der Welt	2/66 (3,0)	NE [NE; NE]	4/64 (6,3)	NE [NE; NE]	0,44 [0,06; 2,26] 0,3289

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N=276)		Osimertinib (N=275)		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib
	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	n/N ^a (%)	Median in Monaten ^b [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
FLAURA-2					
UE nach PT: Appetit vermindert					Interaktionstest: p=0,0431
Asien	55/168 (32,7)	NE [NE; NE]	14/166 (8,4)	NE [NE; NE]	4,61 [2,64; 8,62] <0,0001
Europa	6/22 (27,3)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	7,14 [1,22; 134,91] 0,0271
Nordamerika	5/20 (25,0)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8)	NE [NE; NE]	0,80 [0,24; 2,52] 0,7069
Rest der Welt	19/66 (28,8)	NE [NE; NE]	4/64 (6,3)	NE [NE; NE]	5,22 [1,96; 18,01] 0,0005
Datenschnitt: 03.04.2023. 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. Das 95%-KI wurde aus der Profile-Likelihood-Schätzung abgeleitet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib + Chemo. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (61)					

Tabelle 4-91: 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 + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
PRO-CTCAE: Weicher oder wässriger Stuhl – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0110	
Asien	126	1,27 (0,625)	0,54 (0,030)	128	1,27 (0,624)	0,66 (0,031)	-0,13 [-0,211; -0,041] 0,0037	-0,36 [-0,613; -0,116] 0,0040
Europa	18	1,33 (0,686)	0,46 (0,108)	18	1,28 (0,575)	0,37 (0,106)	0,10 [-0,204; 0,398] 0,5211	0,21 [-0,446; 0,865] 0,5305
Nordamerika	15	1,27 (0,594)	0,59 (0,082)	15	1,40 (0,632)	0,34 (0,079)	0,26 [0,029; 0,481] 0,0274	0,79 [0,046; 1,541] 0,0374
Rest der Welt	54	1,13 (0,436)	0,54 (0,053)	54	1,24 (0,612)	0,64 (0,055)	-0,10 [-0,248; 0,055] 0,2094	-0,24 [-0,619; 0,138] 0,2130
PRO-CTCAE: Verlust der Kontrolle über den Stuhlgang – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline							Interaktionstest: p=0,0132	
Asien	126	1,06 (0,307)	0,09 (0,012)	128	1,06 (0,366)	0,09 (0,012)	0,00 [-0,033; 0,036] 0,9241	0,01 [-0,234; 0,258] 0,9243
Europa	18	NC	NC	18	NC	NC	NC	NC
Nordamerika	15	1,10 (0,387)	0,13 (0,032)	15	1,17 (0,362)	0,03 (0,031)	0,10 [0,009; 0,185] 0,0314	0,78 [0,033; 1,526] 0,0407
Rest der Welt	54	1,18 (0,681)	0,05 (0,018)	54	1,13 (0,506)	0,09 (0,019)	-0,04 [-0,093; 0,009] 0,1094	-0,31 [-0,685; 0,074] 0,1146

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib + Chemo (N ^a =279)			Osimertinib (N=278)			Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	
	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	n ^b	MW (SD) zur Base- line ^c	Verän- derung MW (SE)	MWD [95%-KI] ^d p-Wert	Hedges'g [95%-KI] ^e p-Wert
FLAURA-2								
Datenschnitt: 03.04.2023.								
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 wurden.								
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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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 Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (61)								

Für das Subgruppenmerkmal „Region“ konnten nur wenige nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Es wird 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).

FLAURA-2 (NCT04035486)
Studiendokumente <ul style="list-style-type: none"> • CSP (7) • SAP (9) • CSR (8) • Zusatzanalysen (61)
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> • Planchard et al. 2021 (58) • Planchard et al. 2023 (59) • Janne et al. 2024 (60)
Registereinträge <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov: NCT04035486 (51) • EU-CTR: 2019-000650-61 (52) • WHO-ICTRP: PER-025-20 (53) CTRI/2020/06/025980 (54) NCT04035486 (55) JPRN-jRCT1080224820 (56) EUCTR2019-000650-61-GB (57)
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 4-92: 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 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: 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 4.3.1.3.10.

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 4-97: 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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 4.3.1.3.10.**

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 4-101: 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 4-102: 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 4.3.1.3.10.***

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, offenen Phase III-Studie FLAURA-2 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in den Stadien IIIB-IV mit aktivierenden Mutationen des EGFR in Exon 19 oder Exon 21 (L858R) gegenüber einer Monotherapie mit Osimertinib untersucht.

Die Kombinationstherapie bestehend aus Osimertinib, Pemetrexed und Cis- oder Carboplatin stellt neben der Standardtherapie mit Osimertinib als Monotherapie eine Behandlungsoption dar, die eine intensiviertere Erstlinientherapie bei EGFR-Mutation ermöglicht. Trotz einer sehr guten Effektivität der Monotherapie mit Osimertinib kann es zu einem Fortschreiten der Erkrankung kommen. Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie eine intensiviertere Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

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. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT der Phase-III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

Die Studie FLAURA-2 ist eine gegenüber dem Sponsor-verblindete Studie. Während der Sponsor keinen Zugang zu den Gesamtzusammenfassungen nach Behandlungsarm hatte, waren die Prüfarzt:innen und Patient:innen hinsichtlich der Studie nicht verblindet, um eine unangemessene Belastung der Patient:innen zu vermeiden. Eine randomisierte Zuordnung zu den Studienarmen erfolgte mittels IxRS. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie FLAURA-2 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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen in der Studie FLAURA-2 nicht vor. 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 Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie in der vorliegenden Indikation betrachten zu können.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der primären PFS-Analyse (Datenschnitt vom 03.04.2023) sowie des behördlich angeforderten OS-Datenschnittes vom 08.01.2024 für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und objektiv messbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunkts vor, weshalb das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird.

Die Erhebung des Endpunktes PFS erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß RECIST Version 1.1. seitens der Prüfer:innen. Die Vergleichbarkeit der Zentren ist durch das Vorgehen gewährleistet und die Krankheitsprogression objektiv bewertbar. Es liegen keine verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes vor, weshalb das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als niedrig eingestuft wird.

Die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie FLAURA-2 mithilfe der Symptomskalen der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie des EQ-5D VAS erhoben. Diese Daten wurden bis zum primären PFS-Datenschnitt vom 03.04.2024 ausgewertet und somit für das vorliegende Dossier präsentiert. Für die Fragebögen lagen hohe Rücklaufquoten vor, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Die Erhebung dieser Endpunkte erfolgte unverblindet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

Die patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie FLAURA-2 mithilfe der Funktionsskala des validierten, indikationsspezifischen Messinstruments EORTC QLQ-C30, sowie anhand des validierten, indikationsübergreifenden Messinstruments PGIS erhoben. Diese Daten wurden bis zum primären PFS-Datenschnitt vom 03.04.2024 ausgewertet und somit für das vorliegende Dossier präsentiert. Für die Fragebögen lagen hohe Rücklaufquoten vor, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Die Erhebung dieser Endpunkte erfolgte unverblindet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft.

In der Studie FLAURA-2 wurden UE nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 25.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 5.0) herangezogen. Außerdem wurden patientenberichtete symptomatische UE anhand des validierten Messinstruments PRO-CTCAE (Version 4.0) erhoben. In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung über den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich des 28-tägigen Follow-up Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) bis zum aktuellen Datenschnitt (03.04.2023) berichtet wurden. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes UE sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Für den PRO-CTCAE-Fragebogen lagen hohe Rücklaufquoten vor, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Die Erhebung dieser Endpunkte erfolgte unverblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch eingestuft wird.

Die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (10, 11). In der Gesamtbetrachtung der randomisierten, offenen, sponsor-verblindeten, kontrollierten Phase III-Studie FLAURA-2 sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte sind die gezeigten Ergebnisse geeignet valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zu treffen. Insgesamt lässt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** 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.

Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung gegenüber der zVT *Osimertinib* wurden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Studie FLAURA-2 herangezogen. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Die Studie FLAURA-2 weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Es werden die Daten zu folgenden Analysepopulationen betrachtet: der FAS und der SAS. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten zur FAS (Gesamt-)/SAS (Sicherheits-) Population herangezogen.

Subgruppen

Nach individueller Abwägung des Gesundheitszustands, der Krankheitsprognose und der persönlichen Umstände und Präferenzen der Patient:innen wird den behandelnden Ärzt:innen mit der Kombinationstherapie gemäß Anwendungsgebiet eine intensivierete Erstlinientherapie ermöglicht. Eine solche Therapieintensivierung kann notwendig sein, wenn das Risiko für eine Krankheitsprogression als relevant erhöht eingeschätzt wird, wie bei vorliegenden ZNS-Metastasen oder einer L858R-Mutation, oder ein verlängertes Überleben unter Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei jungen Patient:innen unter 65 Jahren angestrebt wird.

Insgesamt sind jüngere Patient:innen eher für eine Chemotherapie zugänglich, da die entstehenden Nebenwirkungen von diesen im Normalfall besser toleriert werden können.

Im Studienprotokoll wurde ein cFAS a priori definiert und untersucht. Die Relevanz einer intensivierten Erstlinientherapie zeigte sich in dieser Population besonders. Aufgrund von Abweichungen in der Erhebung der Endpunkte für das cFAS werden zur besseren Vergleichbarkeit mit der Gesamtpopulation (FAS-Population) die OS- und PFS-Daten zur a priori definierten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ abgebildet (siehe Abschnitte 4.2.5.2 und 4.3.1.2.1). Ergebnisse zu weiteren Endpunkten für diese Subgruppe befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.10. Die Daten zur ZNS-Subgruppenpopulation werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern nur supportiv betrachtet (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1).

Die im Dossier dargestellte Studienpopulation (FAS/SAS) 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 4-103 sind die Ergebnisse zur Gesamtpopulation (FAS-Population) und Sicherheitspopulation (SAS-Population) der Studie FLAURA-2, die zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen wurden, sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens zusammengefasst.

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie FLAURA-2

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Mortalität						
Gesamtüber- leben (OS) ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Mortalität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	100/279 (35,8)	NE [NE; NE]	126/278 (45,3)	36,7 [33,2; NE]	HR: 0,75 [0,57; 0,97] 0,0280	
Morbidität						
PFS ^e	<i>Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	120/279 (43,0)	25,5 [24,7; NE]	166/278 (59,7)	16,7 [14,1; 21,3]	HR: 0,62 [0,49; 0,79] <0,0001	
EORTC QLQ-C30 – Symptom- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Morbidität: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Fatigue	253	MW (SD): 29,60 (21,327)	253	MW (SD): 34,12 (26,733)	MWD: 4,40 [1,913; 6,892] 0,0006 Hedges'g: 0,31 [0,133; 0,484] 0,0006	
Übelkeit und Erbrechen	253	MW (SD): 6,19 (12,558)	253	MW (SD): 5,99 (14,858)	MWD: 2,40 [0,997; 3,800] 0,0008 Hedges'g: 0,30 [0,123; 0,474] 0,0008	
Appetitverlust	253	MW (SD): 20,95 (26,979)	253	MW (SD): 21,87 (29,628)	MWD: 5,04 [2,265; 7,810] 0,0004 Hedges'g: 0,32 [0,141; 0,492] 0,0004	

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Verstopfung	253	MW (SD): 14,76 (23,042)	253	MW (SD): 14,49 (24,323)	MWD: 2,91 [0,674; 5,150] 0,0109 Hedges'g: 0,23 [0,052; 0,402] 0,0110	
Finanzielle Schwierig- keiten	253	MW (SD): 26,35 (28,936)	253	MW (SD): 27,27 (31,681)	MWD: 5,29 [2,012; 8,575] 0,0016 Hedges'g: 0,28 [0,106; 0,456] 0,0016	
EORTC QLQ-LC13 – Symptom- skalen ^{f,g}	Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline					
Husten	253	MW (SD): 32,41 (27,443)	251	MW (SD): 31,34 (28,605)	MWD: -2,62 [-4,937; -0,307] 0,0265 Hedges'g: -0,20 [-0,373; -0,023] 0,0267	
Wunder Mund	253	MW (SD): 3,82 (12,185)	251	MW (SD): 4,78 (14,733)	MWD: 2,38 [0,055; 4,713] 0,0448 Hedges'g: 0,18 [0,004; 0,354] 0,0450	
EQ 5D VAS ^g	246	MW (SD): 71,94 (18,257)	249	MW (SD): 71,28 (19,465)	MWD: -1,23 [-3,418; 0,964] 0,2717 Hedges'g: -0,10 [-0,275; 0,078] 0,2725	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
PGIS ^g	242	MW (SD): 1,58 (1,404)	248	MW (SD): 1,75 (1,474)	MWD: 0,09 [-0,056; 0,231] 0,2303 Hedges'g: 0,11 [-0,069; 0,286] 0,2310	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Funktions- skalen ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					Gesundheits- bezogene Lebensqualität: Zusatznutzen nicht belegt
Physische Funktion	253	MW (SD): 78,66 (20,301)	253	MW (SD): 75,97 (23,065)	MWD: -2,71 [-4,941; -0,469] 0,0178 Hedges'g: -0,21 [-0,386; -0,036] 0,0180	
Kognitive Funktion	253	MW (SD): 85,64 (16,202)	253	MW (SD): 85,51 (19,884)	MWD: -2,32 [-4,314; -0,321] 0,0230 Hedges'g: -0,20 [-0,377; -0,028] 0,0231	
Soziale Funktion	253	MW (SD): 75,69 (23,496)	253	MW (SD): 74,18 (27,870)	MWD: -5,31 [-8,115; -2,511] 0,0002 Hedges'g: -0,33 [-0,506; -0,155] 0,0002	
Allgemeine Lebensqualität /Gesundheits- zustand	253	MW (SD): 65,91 (19,451)	253	MW (SD): 63,77 (21,564)	MWD: -2,47 [-4,691; -0,250] 0,0293 Hedges'g: -0,19 [-0,369; -0,019] 0,0294	

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
Sicherheit						
	Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3) ^h	176/276 (63,8)	3,1 [2,7; 6,9]	75/275 (27,3)	NE [NE; NE]	HR: 3,32 [2,58; 4,27] <0,0001	Sicherheit: Nachteil gegenüber Osimertinib bedingt durch Chemotherapie ^h
Schwer- wiegende UE (SUE) ^h	104/276 (37,7)	NE [NE; NE]	53/275 (19,3)	NE [NE; NE]	HR: 2,10 [1,53; 2,87] <0,0001	
Therapie- abbrüche aufgrund von UE ^h	132/276 (47,8)	23,1 [12,7; NE]	17/275 (6,2)	NE [NE; NE]	HR: 6,01 [4,35; 8,31] <0,0001	
UE von besonderem Interesse ^{f,i}	UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad					
	Hämatologische Toxizitäten					
	197/276 (71,4)	2,1 [1,4; 2,4]	66/275 (24,0)	NE [NE; NE]	HR: 4,30 [3,35; 5,51] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	26/276 (9,4)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 2,31 [1,20; 4,45] 0,0120	
	UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥3)					
	Hämatologische Toxizitäten					
	122/276 (44,2)	NE [NE; NE]	10/275 (3,6)	NE [NE; NE]	HR: 7,24 [5,13; 10,22] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
	12/276 (4,3)	NE [NE; NE]	3/275 (1,1)	NE [NE; NE]	HR: 3,28 [1,19; 9,02] 0,0216	
	SUE von besonderem Interesse					
	Hämatologische Toxizitäten					
	23/276 (8,3)	NE [NE; NE]	1/275 (0,4)	NE [NE; NE]	HR: 6,47 [2,91; 14,41] <0,0001	
	Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)					
4/276 (1,4)	NE [NE; NE]	0/275 (0,0)	NE [NE; NE]	HR: NC [NC; NC] 0,0455		

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib + Chemo		Osimertinib		Osimertinib + Chemo vs. Osimertinib	Wahrschein- lichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Dimension
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer ^d [95%-KI] p-Wert	
PRO- CTCAE ^{f,g}	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
Übelkeit	213	MW (SD): 1,23 (0,499)	215	MW (SD): 1,24 (0,574)	MWD: 0,24 [0,165; 0,319] <0,0001 Hedges'g: 0,60 [0,404; 0,792] <0,0001	
Erbrechen	213	MW (SD): 1,05 (0,242)	215	MW (SD): 1,10 (0,429)	MWD: 0,06 [0,021; 0,107] 0,0035 Hedges'g: 0,28 [0,094; 0,474] 0,0035	

Primäre PFS-Analyse: 03.04.2023 (PFS, EORTC QLQ-C30 (Symptom- und Funktionsskalen), EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS, Sicherheit (inkl. PRO-CTCAE)).

Behördlich angeforderter OS-Datenschnitt: 08.01.2024 (nur OS).

a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.

b: Anzahl analysierter Patient:innen bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Anzahl Patient:innen mit Ereignis, d.h. mit mindestens einer Veränderung gegenüber Baseline, die für die MMRM-Analyse verwendet wurden.

c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode bzw. im Falle von MMRM-Analysen: Mittlerer Baselinewert für Patient:innen mit Veränderung gegenüber Baseline, der für die MMRM-Analyse verwendet wurden.

d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib.

e: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach Abstammung (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/asiatisch vs nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) zur Ermittlung des p-Wertes. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.

f: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.

g: 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 Patientin/der Patient wird als zufälliger Effekt im Modell verwendet. Die Analyse umfasst alle Visiten mit mindestens 25% nicht fehlender Daten in beiden Behandlungsarmen. 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. Hedges'g=Standardisierte Mittelwertdifferenz.

h: Chemotherapie entspricht einer Kombination von Cisplatin/Carboplatin mit Pemetrexed.

i: Analyse mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich zum behördlich angeforderten Datenschnitt vom 08.01.2024, dass die mediane Überlebenszeit nur im Osimertinib-Arm erreicht wurde (36,7 Monate [33,2; NE]). Im Osimertinib + Chemo-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 35,8% der Patient:innen im Vergleich zu 45,3% verstorben (Datenreife insgesamt 40,6%). Das Risiko zu versterben, wurde unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 25% verringert, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,75 [0,57; 0,97]; p=0,0280).

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ war für Patient:innen mit ZNS-Metastasen das Risiko zu versterben unter der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Kontrollarm um 41% statistisch signifikant verringert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,87]; p=0,0075). Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (31 Monate [26,2; 36,7]) (siehe Anhang 4-G).

Die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zeigte in der Studie FLAURA-2 eine deutliche Verlängerung des Überlebens der Patient:innen und führt folglich zur Reduktion des Sterberisikos. Gemäß der Arzneimittelnutzenverordnung liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 vor, da eine Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird. Für die Nutzendimension **Mortalität** ergibt sich somit ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT *Osimertinib*.

Morbidität

PFS

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte zur primären PFS-Analyse vom 03.04.2023 (51,3% Datenreife) unter Behandlung mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib statistisch signifikant verlängert werden und entspricht einem um 38% reduzierten Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden (HR [95%-KI]: 0,62 [0,49; 0,79]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 16,7 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 25,5 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von ca. 9 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht.

In der Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ zeigte sich für Patient:innen mit ZNS-Metastasen ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS (HR [95%-KI]: 0,47 [0,33; 0,66]; p<0,0001). Im Kontrollarm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 13,8 Monate, im Behandlungsarm hingegen belief sie sich auf 24,9 Monate. Somit wurde eine Verlängerung des PFS von 11,1 Monaten im Behandlungsarm mit Osimertinib + Chemo erreicht (siehe Anhang 4-G).

Die positiven Ergebnisse lassen sich bei der Gesamtpopulation durch weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bestätigen. So wird beispielsweise eine Verlängerung der medianen DoR im Osimertinib + Chemo-Arm auf 24,0 Monate im Vergleich zu 15,3 Monaten im Osimertinib-Arm gezeigt. Außerdem wurde im Osimertinib + Chemo-Arm mit 83,2% im Vergleich zu 75,5% eine erhöhte Allgemeine Ansprechrate (Objective Response Rate (ORR)) sowie mit 95,3% im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 93,9% eine erhöhte Krankheitskontrollrate beobachtet. Auch die mediane Zeit bis zur ersten und zweiten Folgetherapie (time to first subsequent therapy (TFST) bzw. time to second subsequent therapy (TSST)) war mit 30,7 Monaten (TFST) und nicht erreichtem Median (TSST) im Osimertinib + Chemo-Arm im Vergleich zu 25,4 Monaten (TFST) und 33,2 Monaten (TSST) im Kontrollarm verlängert. Für das PFS2 wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Osimertinib + Chemo im Vergleich zu Osimertinib beobachtet (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,93]; p=0,0132). Im Median erlitten Patient:innen im Osimertinib + Chemo-Arm nach 30,6 Monaten im Vergleich zu 27,8 Monaten im Osimertinib-Arm ein PFS2-Ereignis. In der Wirksamkeit unterstreichen diese Effekte somit die gezeigten Vorteile.

PRO-Endpunkte: Morbidität

Um die Entwicklung sowie den Verlauf der Symptomatik anhand des gesamten Beobachtungszeitraums adäquat abbilden zu können, was aufgrund des früheren Ausscheidens der Chemotherapiekomponenten aus dem Therapieregime und der damit verbundenen Beeinflussung der Symptomatik von großer Relevanz für den Therapiekontext ist, wurden für die PRO-Endpunkte MMRM-Analysen durchgeführt.

EORTC QLQ-C30-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigte sich zu den Items Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, jedoch ist dieser Unterschied unter Berücksichtigung des Hedges'g nicht von klinischer Relevanz, da die jeweiligen 95%-KI von Hedges'g nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen (siehe Abbildung 4-5, Abbildung 4-7, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-13).

EORTC QLQ-LC13-Symptomskalen

Für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen zeigten sich zu den Items Husten und wunder Mund statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten des Kontrollarms, welche jedoch, beurteilt anhand des Hedges'g, nicht klinisch relevant waren. Dies wird auch anhand der grafischen Darstellungen der mittleren Veränderungen verdeutlicht (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-20).

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigten sich im Durchschnitt über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Abbildung 4-24).

PGIS

Für den Endpunkt PGIS zeigten sich über den Studienverlauf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Osimertinib + Chemo-Behandlung und Osimertinib. Dies wird auch verdeutlicht anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung (siehe Abbildung 4-25).

Für die Nutzendimension **Morbidität** lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung durch die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Osimertinib* ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PRO-Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch im Rahmen der PRO-Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität).

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, ergab sich bei insgesamt vier der sechs Funktionsskalen ein statistisch signifikanter, jedoch nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Dies betrifft die Items Physische Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand.

Durch die Behandlung mit Osimertinib + Chemo treten keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Funktionsskalen auf. Somit ergibt sich für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** anhand des Endpunkts EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT *Osimertinib*.

Sicherheit

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 63,8% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 27,3% der Patient:innen. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib + Chemo statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 3,32 [2,58; 4,27]; $p < 0,0001$). Auch SUE wurden im Osimertinib + Chemo-Arm mit 37,7% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Osimertinib-Arm mit 19,3% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 2,10 [1,53; 2,87]; $p < 0,0001$). Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden unter Osimertinib + Chemo häufiger beobachtet als unter Osimertinib (Osimertinib + Chemo: 47,8%; Osimertinib: 6,2%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib + Chemo (HR [95%-KI]: 6,01 [4,35; 8,31]; $p < 0,0001$). Dabei war der überwiegende Anteil von Therapieabbrüchen auf Pemetrexed zurückzuführen. Es ist zu berücksichtigen, dass der Abbruch einer einzelnen Therapiekomponente bereits als Therapieabbruch gewertet wurde, die anderen Komponenten jedoch weitergegeben werden konnten.

Bei Betrachtung der UESI unabhängig vom Schweregrad zeigten sich für die UE Hämatologische Toxizitäten (HR [95%-KI]: 4,30 [3,35; 5,51]; $p < 0,0001$) und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) (HR [95%-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0120$) signifikante Unterschiede zuungunsten von Osimertinib + Chemo im Vergleich zum Osimertinib-Arm. Auch innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse wurden die UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) beobachtet. Es zeigte sich für beide UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Osimertinib + Chemo (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 7,24 [5,13; 10,22]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: 3,28 [1,19; 9,02]; $p = 0,0216$). Für die SUE von besonderem Interesse zeigten sich ebenfalls für die beiden UE Hämatologische Toxizitäten und Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Osimertinib + Chemo-Armes (Hämatologische Toxizitäten: HR [95%-KI]: 6,47 [2,91; 14,41]; $p < 0,0001$; Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): HR [95%-KI]: NC [NC; NC]; $p = 0,0455$).

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Die Ereignisraten der UE sind im Osimertinib + Chemo-Arm höher, was auf gut charakterisierte chemotherapiebedingte UE zurückzuführen ist. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen klingen diese UE meist im zeitlichen Verlauf der weiteren Therapie in Häufigkeit und Intensität ab (siehe Abbildung 4-36).

Die zu den UESI zählenden Hämatologischen Toxizitäten sind unter der Behandlung mit Osimertinib sowie unter Cis- bzw. Carboplatin und Pemetrexed bereits bekannt. Die dazu gehörigen hämatologischen bzw. gastrointestinalen Toxizitäten sind ebenfalls bekannte UE von Cis-/Carboplatin und Pemetrexed. Auch die UESI Kardiale Effekte werden in den Fachinformationen der Kombinationspartner gelistet.

PRO-CTCAE

Auch im Rahmen des PRO-CTCAE wurden MMRM-Analysen durchgeführt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.1, Beschreibung der Ergebnisse, PRO-Endpunkten - Morbidität). Für den Endpunkt PRO-CTCAE zeigte sich zu dem Item Erbrechen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Kontrollarms, der jedoch nicht klinisch relevant war. Für das Item Übelkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied sowie ein klinisch relevanter Unterschied, der auf die Chemotherapie zurückzuführen ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.9.1.2).

Für die Nutzendimension **Sicherheit** ergibt sich ein **Nachteil** gegenüber der zVT *Osimertinib*. Die Inkaufnahme von vermehrten Nebenwirkungen durch die Chemotherapie steht jedoch in Relation zu dem erhaltenen Wirksamkeitsvorteil, gezeigt anhand einer deutlichen Verbesserung des PFS, die sich in eine bisher nicht erreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens übersetzt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau zeigt die Studie FLAURA-2 anhand direkt vergleichender Evidenz, dass die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo für Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC mit den aktivierenden EGFR-Mutationen L858R und Ex19del gegenüber der Standardtherapie und zVT *Osimertinib* überlegen ist. Hierbei stellt die Kombinationstherapie eine intensivierete Therapiealternative für Patient:innen mit Eignung für eine Chemotherapie und bei Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren dar.

Die Notwendigkeit einer intensivierten Erstlinientherapie ergibt sich aus den Beobachtungen, dass die meisten Patient:innen trotz erwiesener guter Effektivität mit eindeutigem OS-Vorteil von Osimertinib eine Krankheitsprogression erleiden. Dies kann auf eine Kombination aus intrinsischen und verschiedenen erworbenen Resistenzmechanismen zurückzuführen sein, die insgesamt eine Herausforderung für die effektive Langzeitbehandlung dieser Patientenpopulation darstellen. Das Vorliegen von ZNS-Metastasen oder einer L858R-Substitutionsmutation gilt außerdem als Faktor, der sich negativ auf die Prognose auswirken kann.

Es besteht daher ein bislang hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels der Kombinationstherapie adressiert werden kann. Aufgrund der erhöhten Belastung einer Chemotherapie-basierten Kombinationstherapie ist diese intensivierete Erstlinientherapie neben der Standardtherapie mit Osimertinib i.d.R. jedoch nur für ein geeignetes Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand/guter individueller Konstitution unter Berücksichtigung von Kontraindikationen der einzelnen Kombinationspartner sinnvoll.

Die Behandlung mit Osimertinib in Kombination mit Pemetrexed und einer platinhaltigen Chemotherapie zeigte in der Studie FLAURA-2 bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Datenschnitte eine beträchtliche Reduktion des Progressionsrisikos für die Gesamtpopulation, die sich in einen signifikanten Überlebensvorteil übersetzt.

Dieser Effekt konnte insbesondere bei der supportiv dargestellten Subgruppe „ZNS-Metastasen zu Baseline“ gezeigt werden.

Durch die Kombination der Standardtherapie Osimertinib mit Chemotherapie treten keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionsskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf. Im EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum, der maßgeblich über die Dauer der Chemotherapie hinausging, keine statistisch signifikante Verschlechterung der patientenberichteten Symptome gezeigt werden. Ein langes progressionsfreies Überleben unter Erhalt des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Das Sicherheitsprofil der Kombination von Osimertinib mit einer Chemotherapie ist im Allgemeinen vorhersehbar und entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Arzneimittel. Nach Beendigung der Chemotherapiezyklen zeigt sich eindeutig, dass die Chemotherapie-spezifischen UE im zeitlichen Verlauf der Therapie in Häufigkeit und Intensität abnehmen (siehe Abbildung 4-36).

Gemäß dem bisherigen Therapiestandard erfolgt im Anschluss an eine Osimertinib-Monotherapie in der Erstlinie bisher i.d.R. eine chemotherapiebasierte Zweitlinienbehandlung. Durch die jetzt vorliegende Kombinationstherapie mit Osimertinib wird die Chemotherapie in die Erstlinie vorgezogen, was mit einer erhöhten Wirksamkeit und besseren Tolerierbarkeit im Vergleich zum Einsatz in der Zweitlinie einhergeht und sich insbesondere in der Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigt. Zudem erhalten nicht alle Patient:innen eine Zweitlinientherapie, beispielsweise aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder weil sie vor Einleitung einer Zweitlinientherapie bereits verstorben sind.

Schlussfolgernd lässt sich aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens sowie der Verhinderung und Verzögerung der Krankheitsprogression durch die Kombinationstherapie Osimertinib + Chemo ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber *Osimertinib* 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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren im EGFR Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen	beträchtlich
Alle Abkürzungen sind 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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

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

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: Juni 2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß S 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung, 2023-B-062: Osimertinib zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC. 2023.
3. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022;33(5):466-87.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2024. 2024.
5. 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.
6. 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.
7. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1 Osimertinib (AZD9291) - D5169C00001. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments Version Number 2.0. 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) Mutation-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2). 2021.
8. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5169C00001. A Phase III, Open-label, Randomised Study of Osimertinib With or Without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) - Randomised Period. 2023.

9. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5169C00001. Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis Version 2.0. 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) MutationPositive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2) 2023.
10. 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.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
12. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(10):2607-12.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
14. 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.
15. 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].
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
17. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements*. 2012;10(1):141-9.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.

19. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(5):1249-54.
20. 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 Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). 2021.
21. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Talquetamab. 2023.
22. 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.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 612. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). 2018.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 786. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel). 2019.
26. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
27. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
28. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023.
30. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. *Value Health*. 2012;15(2):305-11.
31. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.
32. Astra Zeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Olaparib (Lynparza®) Modul 4A. 2023.
33. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (IMFINZI®) Modul 4A. 2023.
34. 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 - Ramucirumab. 2016.
35. 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 Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020.
36. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(5).
37. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res*. 2021;30(1):e13141.
38. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol*. 2012;12:30.
39. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):98-101.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
41. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022.
42. 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>].
43. 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].
44. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JAMA Oncol. 2015;1(8):1051-9.
45. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014;106(9).
46. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, Mitchell SA, Mendoza TR, Willis G, et al. Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Qual Life Res. 2014;23(1):257-69.
47. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
48. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7.
49. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147.
50. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64.

51. ClinicalTrials.gov. 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). 2024.
52. EU-CTR. 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) Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (FLAURA2). 2020.
53. 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). 2024.
54. 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. 2024.
55. 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). 2024.
56. WHO ICTRP. FLAURA2. 2023.
57. 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. 2020.
58. Planchard D, Feng PH, Karaseva N, Kim SW, Kim TM, Lee CK, et al. Osimertinib plus platinum-pemetrexed in newly diagnosed epidermal growth factor receptor mutation-positive advanced/metastatic non-small-cell lung cancer: safety run-in results from the FLAURA2 study. *ESMO Open*. 2021;6(5):100271.
59. Planchard D, Janne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-48.
60. Janne PA, Planchard D, Kobayashi K, Cheng Y, Lee CK, Valdiviezo N, et al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(7):808-20.
61. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie FLAURA-2. 2024.
62. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. 2023.

63. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021;152:174-84.
64. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Dietel M, Zirrgiebel U, Muehlenhoff L, et al. Treatment decisions, clinical outcomes, and pharmacoeconomics in the treatment of patients with EGFR mutated stage III/IV NSCLC in Germany: an observational study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):135.
65. AstraZeneca GmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP; Final Report Main project (NSCLC stage IV, IIIB/C palliative) [Database cut 30.06.2022]. 2022.
66. Lee CK, Planchard D, Fan Y, Poltoratskiy A, Tran TV, Leiva Gálvez MH, et al. 10P Safety and tolerability of first-line (1L) osimertinib (osi) ± platinum-pemetrexed in EGFRm advanced NSCLC: Data from FLAURA2. *ESMO Open*. 2024;9:102589.
67. Bendalis GmbH. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml [Stand: Januar 2023]. 2023.
68. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
69. Seacross Pharma (Europe) Limited. Fachinformation Pemetrexed Seacross 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 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):

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

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

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2024
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_ ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6.627
2	NSCLC.mp.	11.967
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.	25.883
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	233
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	1.212
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	26.947
7	Osimertinib.mp.	463
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	484
12	6 and 11	472
13	remove duplicates from 12	239
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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Datum der Suche	16.05.2024
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 ^a Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^b

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	74.638
2	NSCLC.mp.	65.056
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.	297.192
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	14.387
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	38.905
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	327.349
7	Osimertinib.mp.	2.982
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	3.051
12	6 and 11	2.654
13	randomized controlled trial.pt.	612.954
14	controlled clinical trial.pt.	95.534
15	randomi#ed.ab.	770.228
16	placebo.ab.	248.256
17	clinical trials as topic.sh.	202.357
18	randomly.ab.	433.362
19	trial.ti.	309.138
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.647.741
21	exp animals/ not humans.sh.	5.221.168
22	20 not 21	1.520.130
23	randomized controlled trial.pt.	612.954
24	randomi#ed.mp.	1.119.494
25	placebo*.mp.	270.879
26	23 or 24 or 25	1.197.506
27	12 and 22	251

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

28	12 and 26	188
29	27 or 28	270
30	limit 29 to (english or german)	265
31	remove duplicates from 30	264
<p>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.</p> <p>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.</p>		

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.05.2024
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 ^a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	167.911
2	NSCLC.mp.	118.493
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.	433.675
4	exp lung adenocarcinoma/	59.416
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	78.772
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	485.584
7	osimertinib/	8.645
8	Osimertinib.mp.	8.962
9	Tagrisso.mp.	245
10	Mereletinib.mp.	27
11	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	810
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	9.072
13	6 and 12	7.616
14	random*.tw.	2.068.514
15	placebo*.mp.	538.466
16	double-blind*.tw.	251.997
17	14 or 15 or 16	2.351.619
18	13 and 17	736

19	18 not Medline.cr.	729
20	limit 19 to (english or german)	720
21	remove duplicates from 20	565
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:

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

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
Treffer	306

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	SearchTerm
Suchstrategie	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
Treffer	74

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	SearchTerm
Suchstrategie	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
Treffer	471

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	Product Name und/oder Active Substance name/INN
Suchstrategie I	Product Name: Osimertinib/Tagrisso/AZD9291/AZD 9291/AZD-9291 /Mereletinib
Treffer	1
Suchstrategie II	Active Substance name/INN: Osimertinib/Tagrisso/AZD9291/AZD 9291/AZD-9291 /Mereletinib
Treffer	1
Gesamttreffer	2

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname und/oder Stoffname
Suchstrategie	Osimertinib OR Tagrisso OR AZD9291 OR AZD 9291 OR AZD-9291 OR Mereletinib
Treffer	5^a
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.	

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	16.05.2024
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie:	Osimertinib/Tagrisso/AZD9291/AZD 9291/AZD-9291/Mereletinib
Treffer	128

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
1	Yang F., Zhang W., Shang X., Liu N., Ma X. et al. 2022. Comparison of the efficacy and safety of first-line treatments based on clinicopathological characteristics for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small-cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Critical reviews in oncology/hematology</i> . 177(#issue#), 103760	Intervention
2	Asahina H., Tanaka K., Morita S., Maemondo M., Seike M. et al. 2021. A Phase II Study of Osimertinib Combined With Platinum Plus Pemetrexed in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-cell Lung Cancer: The OPAL Study (NEJ032C/LOGIK1801). <i>Clinical lung cancer</i> . 22(2), 147	Studientyp
3	Farris M.S., Larkin-Kaiser K.A., Scory T., Boyne D., Wilner K. et al. 2020. Network meta analysis of first-line therapy for advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer: updated overall survival. <i>Future oncology (London, England)</i> . 16(36), 3107	Intervention
4	Li X.-Y., Lin J.-Z., Yu S.-H.. 2020. Front-line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: A Network Meta-analysis. <i>Clinical therapeutics</i> . 42(2), 338	Intervention
5	Zhang H., Chen J., Liu T., Dang J., Li G. 2019. First-line treatments in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. <i>PloS one</i> 14(10), e0223530	Intervention
6	Qi Y., Xia X., Shao L., Guo L., Dong Y. et al. 2022. An updated network meta-analysis of EGFR-TKIs and combination therapy in the first-line treatment of advanced EGFR mutation positive non-small cell lung cancer. <i>Frontiers in oncology</i> . 12, 616546	Intervention
7	Nakamura A., Saito R., Ko R., Azuma K., Morita R. et al. 2022. A phase II study of osimertinib in combination with platinum plus pemetrexed in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer: The OPAL study (NEJ032C/LOGIK1801). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 40(16 Supplement 1)	Publikationstyp
8	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
9	Nakagawa K., Matsumura K., Scory T., Farris M.S., Larkin-Kaiser K.A. et al. 2021. Indirect analysis of first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with activating mutations in a Japanese population. <i>Future Oncology</i> , 17(1), 103	Intervention

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
10	Alanazi A., Yunusa I., Elenizi K., Alzarea A.I. 2020. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutation: A network meta-analysis. Lung Cancer Management. 10(1), 0011	Intervention
11	Planchard D., Feng P.-H., Karaseva N., Kim S.-W., Kim T.M. 2020. Osimertinib plus platinum/pemetrexed in newly-diagnosed EGFR mutation (EGFRm)-positive advanced NSCLC: Safety run-in results from the FLAURA2 study. Annals of Oncology 31(Supplement 4), S888	Publikationstyp
12	Lee C.K., Planchard D., Fan Y., Poltoratskiy A., Tran T.V. 2024. 10P Safety and tolerability of first-line (1L) osimertinib (osi) ± platinum-pemetrexed in EGFRm advanced NSCLC: data from FLAURA2. ESMO Open. 9, Supplement 3	Publikationstyp
13	Valdiviezo N., Okamoto I., Hughes B.G.M., Ahmed S., Wu L. 2024. 4O First-line (1L) osimertinib (osi) ± platinum-pemetrexed in EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC: FLAURA2 post-progression outcomes. ESMO Open. 9, Supplement 3	Publikationstyp

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
<i>Clinical Trials.GOV^a</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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04479306	Intervention
2	NCT05120960	.Anderson Cancer Center. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120960	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05017025	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03410043	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05314296	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099058	Intervention

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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04721015	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093503	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03858491	Intervention
10	NCT03872440	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PDX Models From EGFR Mutant Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872440	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03680183	Population
12	NCT05089916	AIO-Studien-gGmbH A. 2023 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089916	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05298176	Intervention
14	NCT05364073	ArriVent BioPharma I. 2024 Apr 19. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05364073	Intervention
15	NCT03394118	Asan Medical Center. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03394118	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001777	Intervention

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

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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02096679	Population
18	NCT02224053	AstraZeneca. 2016 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02224053	Population
19	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451852	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02491944	Intervention
21	NCT01951599	AstraZeneca. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01951599	Population
22	NCT03053297	AstraZeneca. 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03053297	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02317016	Population
24	NCT03519958	AstraZeneca. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Testing Practices in Hong Kong. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03519958	Population
25	NCT03133234	AstraZeneca. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133234	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02161770	Population
27	NCT02756039	AstraZeneca. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02756039	Population
28	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529995	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT03761901	AstraZeneca. 2020 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Study to Describe Treatment Patterns and Outcomes in EGFRm NSCLC Patients in Belgium. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761901	Intervention
30	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02777567	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03457220	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04031898	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228369	Intervention
34	NCT03853551	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Study in Indian Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03853551	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197247	Population
36	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03219970	Population
37	NCT02442349	AstraZeneca. 2022 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02442349	Intervention
38	NCT03463525	AstraZeneca. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03463525	Intervention
39	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05215951	Studientyp
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02454933	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02511106	Population
42	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485326	Studientyp
43	NCT02151981	AstraZeneca. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02151981	Population
44	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04606771	Population
45	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02094261	Population
46	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01802632	Population
47	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02163733	Population
48	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143466	Population
49	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02157883	Population
50	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06039683	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351555	Population
52	NCT05103605	AstraZeneca. 2024 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05103605	Intervention
53	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03918304	Intervention
54	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197234	Intervention
55	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03833154	Population
56	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Real-World Study on Gene Profile in Patients With Advanced NSCLC Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy(GPS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05219162	Population
57	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Apr 18. 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05526755	Population
58	NCT06376084	AstraZeneca. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Chemotherapy as First-line Therapy for EGFR Mutation-positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06376084	Studientyp
59	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05120349	Population
60	NCT03521154	AstraZeneca. 2024 Apr 26. 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03521154	Intervention
61	NCT05647122	AstraZeneca. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05647122	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Savolitinib Plus Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Osimertinib Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05261399	Population
63	NCT05546866	AstraZeneca. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib in NSCLC With Uncommon EGFRm. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05546866	Population
64	NCT06194448	AstraZeneca. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy/Safety of Osimertinib Prior to CRT and Maintenance of it With Stage III, Unresectable NSCLC With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06194448	Population
65	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944772	Population
66	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06068049	Studientyp
67	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06350097	Population
68	NCT03778229	AstraZeneca HM. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03778229	Population
69	NCT03137264	AstraZeneca Medpace I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03137264	Intervention
70	NCT02368990	AstraZeneca P. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line Standard of Care Registry. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02368990	Population
71	NCT02405247	AstraZeneca P. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02405247	Population
72	NCT02474355	AstraZeneca P. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02474355	Population
73	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03239340	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296125	Intervention
75	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04765059	Population
76	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05629234	Population
77	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05801029	Intervention
78	NCT02179671	AstraZeneca Quintiles I. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02179671	Intervention
79	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908750	Intervention
80	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02923947	Intervention
81	NCT02997501	AstraZeneca T. 2024 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02997501	Population
82	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04769388	Population
83	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02424617	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05394831	Intervention
85	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05256290	Population
86	NCT05153408	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: (HARMONY) Study of BLU-701 in EGFR-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05153408	Population
87	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: (SYMPHONY) Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862780	Population
88	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370770	Population
89	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179890	Intervention
90	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03769103	Intervention
91	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06185400	Population
92	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03535363	Intervention
93	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136014	Population
94	NCT05195619	Centre Hospitalier Univ. 2023 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05195619	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05998993	Studientyp
96	NCT06394674	Changhai Hospital The General Hospital of Eastern Theater Command Shanghai Chest Hospital Fujian Provincial Hospital Shanghai Changzheng Hospital First Affiliated Hospital Bengbu Medical College The First People's Hospital of Changzhou Second Affiliated. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: High-dose Furmonertinib in the Treatment in Patients With Advanced, Metastatic NSCLC With Progressed After First- or Second-line Treatment With Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06394674	Population
97	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05284994	Intervention
98	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02769286	Intervention
99	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954523	Intervention
100	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05166616	Intervention
101	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06014827	Intervention
102	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03799094	Intervention
103	NCT04085315	Collin Blakely Puma Biotechnology IUoCSF. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04085315	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03255083	Intervention
105	NCT04676477	Daiichi Sankyo AstraZeneca Merck Sharp & Dohme LLC. 2024 Apr 30. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04676477	Intervention
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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392246	Intervention
107	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586453	Intervention
108	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122717	Intervention
109	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 1st Generation EGFR-TKI Resistance in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543683	Population
110	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184921	Population
111	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03532698	Population
112	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06018688	Intervention
113	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06117644	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
114	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03450330	Population
115	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434418	Intervention
116	NCT04099836	Duke University. 2023 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099836	Population
117	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02411448	Intervention
118	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02789345	Intervention
119	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03940703	Population
120	NCT04762199	Emory University National Cancer Institute (NCI). 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04762199	Intervention
121	NCT05493501	EQRx International I. 2024 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib With Chemotherapy or Alone Compared With Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05493501	Intervention
122	NCT04959981	Erasca I. 2023 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Anti-Cancer Therapies Targeting the MAPK Pathway in Patients With Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04959981	Intervention
123	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03133546	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligometastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04908956	Intervention
125	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05601973	Population
126	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02856893	Intervention
127	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04438902	Population
128	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04391283	Intervention
129	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05785208	Population
130	NCT04811001	Fondazione RT. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04811001	Intervention
131	NCT04136535	Fudan University. 2019 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Anlotinib Hydrochloride for Osimertinib-resistant Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04136535	Population
132	NCT04764214	Fudan University. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: SRT for Residual Oligometastases of NSCLC After 3rd Generation EGFR-TKIs. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04764214	Population
133	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT06323148	Population
134	NCT05663177	Fujian CH. 2022 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Metronomic Oral Vinorelbine. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663177	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT03790397	Fundaci n GECP. 2022 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03790397	Intervention
136	NCT05954871	Genentech I. 2024 Mai 1. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05954871	Population
137	NCT04486833	Genprex I. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04486833	Population
138	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 1st-line Treatment (PACE-LUNG). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281406	Studientyp
139	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03029858	Intervention
140	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04575415	Intervention
141	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988607	Intervention
142	NCT05536505	Guangdong Association of Clinical Trials. 2022 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatment Based on MRD for EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05536505	Population
143	NCT05163249	Guangdong Association of Clinical Trials. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Savolitinib as 1L in de Novo MET+, EGFR+ NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05163249	Intervention
144	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04316351	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	NCT06296745	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis From Lung Adenocarcinoma That Progressed After Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06296745	Population
146	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06304441	Intervention
147	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05033691	Intervention
148	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04338243	Population
149	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05127382	Intervention
150	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771314	Intervention
151	NCT04644432	Herlev and Gentofte Hospital. 2020 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04644432	Population
152	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04356118	Intervention
153	NCT06174857	Hunan Province TH. 2023 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06174857	Studientyp
154	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06109558	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
155	NCT06196814	Hunan Province TH. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: AK112 Plus Platinum-based Chemotherapy for EGFR/ALK/ROS1 Positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06196814	Intervention
156	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05009836	Intervention
157	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05015608	Intervention
158	NCT05228015	Ikena O. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Oral TEAD Inhibitor Targeting the Hippo Pathway in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05228015	Intervention
159	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02917993	Intervention
160	NCT04772235	Instituto Oncológico Dr Rosell Turning Point Therapeutics I. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04772235	Intervention
161	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04233021	Intervention
162	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-IIIa Non-small Cell Lung Carcinoma With Common EGFR Mutations (L858R and Del19). https://clinicaltrials.gov/show/NCT06053099	Population
163	NCT04965701	Istituto Oncologico Veneto IRCC. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib in the Real World: an Inter-regional Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04965701	Intervention
164	NCT04720976	Jacobio Pharmaceuticals Co. LA. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720976	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	NCT06206850	Jair Bar MD. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Neo-Bio-ADAURA: A Phase II Study to Evaluate Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06206850	Population
166	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05388669	Intervention
167	NCT04487080	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487080	Intervention
168	NCT05498428	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 24. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498428	Intervention
169	NCT04077463	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04077463	Intervention
170	NCT05663866	Janssen Research & Development L. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663866	Intervention
171	NCT04988295	Janssen Research & Development L. 2024 Mai 2. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988295	Population
172	NCT06093945	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2023 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Effect of Omeprazole on Pharmacokinetics of SHR2554 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06093945	Population
173	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05489731	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05477615	Population
175	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06067776	Vergleichstherapie
176	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732352	Intervention
177	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04285671	Intervention
178	NCT05401110	Karen Reckamp MMETICMC. 2024 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With Carotuximab in Advanced, EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05401110	Intervention
179	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05816252	Intervention
180	NCT05693090	Kura Oncology I. 2023 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05693090	Intervention
181	NCT05583409	Li Zhang Hubei Cancer Hospital Tongji Hospital. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05583409	Intervention
182	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695925	Studientyp
183	NCT06032936	LianBio LLC. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06032936	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05748093	Population
185	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335292	Intervention
186	NCT03891615	Massachusetts General Hospital Tesaro I. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03891615	Intervention
187	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Olectumab (MEDI9447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03381274	Intervention
188	NCT02841579	MedSIR A. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02841579	Intervention
189	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03755102	Intervention
190	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810807	Intervention
191	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03567642	Intervention
192	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech I. 2023 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803203	Intervention
193	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Guardant Health I. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04410796	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03515837	Intervention
195	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04868877	Intervention
196	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04413201	Intervention
197	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2023 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: MP0250 DARPIN _T « Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03418532	Intervention
198	NCT03865511	Nantes University Hospital AstraZeneca. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865511	Intervention
199	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06156527	Intervention
200	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06362980	Intervention
201	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05773092	Intervention
202	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
203	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520778	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
204	NCT06303167	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Testing AZD9291 as Potentially Targeted Treatment in Cancers With EGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol E). https://clinicaltrials.gov/show/NCT06303167	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971501	Intervention
206	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191149	Intervention
207	NCT02496663	National Cancer Institute (. 2024 Mai 8. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496663	Population
208	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Mai 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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060	Intervention
209	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04181060	Intervention
210	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03831932	Intervention
211	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02759835	Intervention
212	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037331	Intervention
213	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02811354	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
214	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06218940	Intervention
215	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040973	Intervention
216	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816214	Population
217	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04780568	Intervention
218	NCT04135807	Oliver Jonas PDCI. 2023 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Implantable Microdevice In Primary Brain Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04135807	Population
219	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02504346	Population
220	NCT05458726	Peking Union MC. 2022 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Correlation Between Efficacy of Osimertinib and EGFR T790M Status and Ratio Via ddPCR in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05458726	Intervention
221	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06142617	Population
222	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050411	Intervention
223	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05834348	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
224	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959749	Population
225	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05104281	Intervention
226	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974879	Intervention
227	NCT05020275	Rennes University Hospital. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib and Pharmacokinetics in Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020275	Population
228	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03989115	Intervention
229	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Uncommon EGFR AZD9291. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03424759	Intervention
230	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257124	Population
231	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04591002	Intervention
232	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06106802	Population
233	NCT04563871	Samsung Medical Center. 2024 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563871	Population
234	NCT05528458	Samsung Medical Center. 2024 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining GGN for EGFR Mutation-positive Stage IB-IIIa Lung Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05528458	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
235	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148898	Intervention
236	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04425681	Intervention
237	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05598528	Intervention
238	NCT03414814	Seoul National University Hospital AstraZeneca Korean Cancer Study Group. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03414814	Population
239	NCT03969823	Seoul National University Hospital Seoul National University Bundang Hospital SMG-SNU Boramae Medical Center. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03969823	Intervention
240	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930133	Population
241	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02824952	Intervention
242	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02972333	Intervention
243	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04517526	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	NCT04770688	Shanghai CH. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04770688	Intervention
245	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04870190	Population
246	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04882345	Intervention
247	NCT05498389	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. LLC CoAHI. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: EMB-01 in Combination With Osimertinib in Patients With EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498389	Population
248	NCT06380348	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2024 Apr 23. ClinicalTrials.gov: JMT101 in Combination With Osimertinib, Versus Cisplatin-pemetrexed in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20ins Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06380348	Population
249	NCT06391944	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: JMT101 Combined With Osimertinib in Patients With Stage Ó.ób-Ó.ú Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) Common Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06391944	Intervention
250	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04448379	Population
251	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05132777	Population
252	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05513664	Intervention
253	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05421936	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
254	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05020769	Population
255	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05880706	Intervention
256	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736513	Intervention
257	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03318939	Intervention
258	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03460275	Intervention
259	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04829019	Intervention
260	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of EGFR-TKIs, Gefitinib, Erlotinib and Osimertinib in NSCLC Patients Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01994057	Intervention
261	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05011487	Population
262	NCT06227897	Sun Yat-sen University. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib in EGFR-Mutant Resected Stage IB-IIIa NSCLC (AERESA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT06227897	Intervention
263	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05338619	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	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: Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115410	Intervention
265	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06306456	Intervention
266	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05642572	Intervention
267	NCT05805631	Taipei Veterans General Hospital T. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis in EGFR-Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05805631	Intervention
268	NCT06319950	Taizhou H. 2024 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: High-dose Furmonertinib Versus Osimertinib in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06319950	Intervention
269	NCT06383728	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Targeted Therapy in Patients With Resectable EGFR-mutated Lung Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06383728	Population
270	NCT06409481	The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Pharmacovigilance Assessment of Reporting of Cardiovascular Adverse Events With Antineoplastic Agents (PARCA). https://clinicaltrials.gov/show/NCT06409481	Studientyp
271	NCT03758677	The First Hospital of Jilin University. 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With Chemotherapy for NSCLC Patients Without T790M Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758677	Intervention
272	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03784599	Population
273	NCT04148066	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148066	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04737382	Intervention
275	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455829	Intervention
276	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06186076	Population
277	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg gA. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04105153	Studientyp
278	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'sProspective Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04401059	Intervention
279	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'sRetrospective Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04397432	Intervention
280	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05507606	Intervention
281	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05686434	Population
282	NCT06363734	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Apr 16. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT06363734	Population
283	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04029350	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
284	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497767	Intervention
285	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04798638	Intervention
286	NCT05948813	TYK Medicines I. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: TY-9591 in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05948813	Intervention
287	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05382728	Intervention
288	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216121	Intervention
289	NCT03810066	University Hospital E. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03810066	Intervention
290	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04546282	Studientyp
291	NCT04222335	University Hospital TINdISEdIRMdFNCIF. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222335	Studientyp
292	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centres Mirati Therapeutics Inc.. 2024 Mai 13. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02664935	Intervention
293	NCT04545710	University of California SDELaC. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545710	Population
294	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03433469	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
295	NCT03516214	University of Cologne. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03516214	Intervention
296	NCT04541407	University of Colorado DCLoC. 2023 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04541407	Intervention
297	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center AstraZeneca. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03667820	Intervention
298	NCT04141644	University of Utah. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Phlb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04141644	Intervention
299	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03804580	Intervention
300	NCT04743505	Washington University School of Medicine Apollomics Inc.. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04743505	Intervention
301	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). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05085054	Intervention
302	NCT03909334	Xiuning Le MDA. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03909334	Intervention
303	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04816838	Population
304	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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05034055	Intervention
305	NCT03446417	Zeno Pharmaceuticals I. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Study of ZN-c4 in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03446417	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
306	2018-004290-28	. 2019 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetic boosting of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004290-28	Intervention
307	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001409-34	Intervention
308	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001157-23	Intervention
309	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003296-19	Population
310	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000707-20	Intervention
311	2020-003512-27	AIO Sg. 2021 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Radiation during Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003512-27	Intervention
312	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001757-54	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
313	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001970-16	Population
314	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004628-39	Population
315	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000531-17	Population
316	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 Progres.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39	Population
317	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002694-11	Intervention
318	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000662-65	Population
319	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-.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001407-31	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
320	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002359-27	Intervention
321	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001061-16	Intervention
322	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002572-41	Population
323	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 Progressed.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003012-51	Population
324	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29	Population
325	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000058-89	Population
326	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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003969-18	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
327	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004135-89	Population
328	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006374-24	Population
329	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003024-33	Population
330	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002555-17	Intervention
331	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005822-27	Population
332	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000727-41	Intervention
333	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003218-42	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
334	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	Intervention
335	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34	Population
336	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(.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000730-17	Intervention
337	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005879-40	Intervention
338	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005637-47	Population
339	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001316-38	Population
340	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003954-26	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
341	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002029-12	Population
342	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002337-42	Population
343	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001834-82	Intervention
344	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001687-30	Intervention
345	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 oligo-metastatic EGFR-mutant non-s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004114-35	Intervention
346	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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001879-33	Intervention
347	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002869-35	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
348	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004070-26	Population
349	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004757-88	Studientyp
350	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003305-21	Population
351	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‘. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001335-12	Intervention
352	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 metastas.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23	Intervention
353	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-Ö ‘Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001750-34	Intervention
354	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000525-25	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000743-31	Intervention
356	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001825-33	Population
357	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000526-21	Intervention
358	2022-000974-25	Janssen-Cilag International NV. 2023 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Amivantamab Infusion Related Reaction Mitigation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000974-25	Intervention
359	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004828-66	Intervention
360	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001538-33	Population
361	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
362	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000203-20	Intervention
363	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000241-49	Population
364	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 locally advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21	Population
365	2013-004482-14	Novartis Pharma Services. 2014 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmut ⁺ TKI EGF816, administered orally in adult patients with EGFRmut solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004482-14	Population
366	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	Intervention
367	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 advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000878-11	Population
368	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10	Population
369	2022-003460-24	Radboud University Medical Center. 2023 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study to determine the intraTUMORal Oslmertinib concentration in patients with peritoneal metastasized colorectal cancer (TUMOROID study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003460-24	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
370	2021-003755-41	Region Sn. 2021 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: ERIS-EGFR-Mutated Lung Cancer in Randomized Investigator-Initiated Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003755-41	Intervention
371	2018-001868-36	Spectrum Pharmaceuticals I. 2018 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Poziotinib in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer, Locally Advanced or Metastatic, with EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation (POZITIVE20-1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001868-36	Intervention
372	2018-004798-29	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Track and treat in NSCLC (TATIN) ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29	Endpunkte
373	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005121-21	Intervention
374	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002197-31	Intervention
375	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004734-28	Population
376	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000814-73	Intervention
377	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001863-21	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
378	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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract number:2020-003025-37	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
379	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099058	Intervention
380	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721015	Intervention
381	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06093503	Population
382	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51611	Intervention
383	NCT03858491	Academisch ZM. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491	Intervention
384	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045604	Population
385	NCT05089916	AIO Sg. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05089916	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
386	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON28617	Intervention
387	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04479306	Intervention
388	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05017025	Intervention
389	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410043	Intervention
390	NCT05120960	Anderson Cancer Center. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: A Phase 1a/1b Study to Determine the Recommended Phase 2 Dose, of Tepotinib in Participants With MET Alterations and Brain Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120960	Population
391	NL-OMON48936	Antoni van LZ. 2024 Apr 15. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48936	Studientyp
392	NL-OMON48173	Antoni van LZ. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Track and treat in NSCLC (TATIN) - ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48173	Endpunkte
393	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
394	NCT03394118	Asan Medical Center. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394118	Intervention
395	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003232	Intervention
396	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006341	Intervention
397	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001777	Intervention
398	CTRI/2024/02/062382	Ashish S. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A study to evaluate efficacy of thrice weekly osimertinib combined with chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062382	Studientyp
399	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001970-16-IT	Population
400	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: AZD9291 US Expanded Access Program. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451852	Population
401	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491944	Intervention
402	NCT02224053	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224053	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
403	NCT02096679	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096679	Population
404	NCT01951599	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01951599	Population
405	NCT03457220	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457220	Population
406	NCT03133234	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133234	Population
407	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02179671	Intervention
408	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02777567	Population
409	NCT03853551	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib Study in Indian Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853551	Intervention
410	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529995	Population
411	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02161770	Population
412	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02317016	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197247	Population
414	NCT02756039	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756039	Population
415	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228369	Intervention
416	NCT03463525	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Open-label PET Study With [11C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463525	Intervention
417	NCT03219970	AstraZeneca. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Osimertinib for HK Chinese With Metastatic T790M Mutated NSCLC-real World Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219970	Population
418	NCT02474355	AstraZeneca. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02474355	Population
419	NCT02442349	AstraZeneca. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442349	Intervention
420	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02908750	Intervention
421	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215951	Studientyp
422	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02454933	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
423	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485326	Studientyp
424	NCT02151981	AstraZeneca. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: AZD9291 (Osimertinib) Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02151981	Population
425	JPRN-jRCT2080223253	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: ADAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223253	Population
426	JPRN-jRCT2080222601	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AURA3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222601	Population
427	JPRN-jRCT2080222938	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: CAURAL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222938	Population
428	JPRN-jRCT2080224097	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224097	Intervention
429	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 ReceptorTyrosine Kinase Inhibitor Agent. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222068	Population
430	JPRN-jRCT2080222610	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TATTON. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222610	Population
431	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239340	Intervention
432	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606771	Population
433	NCT02923947	AstraZeneca. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02923947	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
434	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094261	Population
435	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802632	Population
436	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02163733	Population
437	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02197234	Intervention
438	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04765059	Population
439	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143466	Population
440	NCT02997501	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997501	Population
441	NCT05629234	AstraZeneca. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Osimertinib (TAGRISSO) (ROSY-T). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05629234	Population
442	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157883	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
443	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06039683	Studientyp
444	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04351555	Population
445	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06068049	Studientyp
446	NCT05103605	AstraZeneca. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05103605	Intervention
447	NCT05801029	AstraZeneca. 2024 Apr 22. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05801029	Intervention
448	NCT03833154	AstraZeneca. 2024 Apr 22. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833154	Population
449	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918304	Intervention
450	NCT03778229	AstraZeneca. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778229	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
451	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944772	Population
452	NCT06350097	AstraZeneca. 2024 Apr 22. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06350097	Population
453	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Apr 29. 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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526755	Population
454	NCT06376084	AstraZeneca. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Osimertinib With Chemotherapy as First-line Therapy for EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06376084	Studientyp
455	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Real-World Study on Gene Profile in Patients With Advanced NSCLC Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (GPS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05219162	Population
456	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120349	Population
457	NCT05647122	AstraZeneca. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05647122	Intervention
458	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Savolitinib Plus Osimertinib Versus Platinum-based Doublet Chemotherapy in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on Osimertinib Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05261399	Population
459	NCT05546866	AstraZeneca. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib in NSCLC With Uncommon EGFRm. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05546866	Population
460	NCT06194448	AstraZeneca. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: To Evaluate the Efficacy/Safety of Osimertinib Prior to CRT and Maintenance of it With Stage III, Unresectable NSCLC With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06194448	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-ES	Intervention
462	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002359-27-IT	Intervention
463	EUCTR2012-004628-39-GB	AstraZeneca AB. 2019 Jun 30. WHO ICTRP.: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-GB	Population
464	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-ES	Population
465	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002694-11-HU	Intervention
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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-DK	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-IT	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-ES	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-SE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-006374-24-ES	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-NO	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-DE	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020845	Population
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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029451	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032961	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-004135-89-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
477	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-IIIa non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE	Population
478	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-IT	Population
479	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-AT	Population
480	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-DE	Population
481	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-BE	Population
482	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-NL	Population
483	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016042	Intervention
484	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-PL	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
485	PER-091-20	AstraZeneca AB. 2024 Apr 29. 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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20	Population
486	PER-030-19	AstraZeneca AB. 2024 Apr 29. 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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-19	Population
487	JPRN-jRCT2080222500	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AURA2. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222500	Population
488	JPRN-jRCT2080222917	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: FLAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222917	Intervention
489	JPRN-jRCT2080225229	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: NeoADAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225229	Population
490	JPRN-jRCT2080224593	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: PACIFIC-4. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224593	Population
491	JPRN-jRCT2080224881	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: SAVANNAH. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224881	Population
492	JPRN-jRCT2080224686	AstraZeneca KK. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: ORCHARD. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686	Population
493	CTRI/2018/10/015941	AstraZeneca Pharma India Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP:.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015941	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
494	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002555-17-IT	Intervention
495	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04769388	Population
496	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314296	Population
497	NCT05153408	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: (HARMONY) Study of BLU-701 in EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05153408	Population
498	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: (SYMPHONY) Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04862780	Population
499	EUCTR2020-005822-27-NL	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005822-27-NL	Population
500	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370770	Population
501	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04179890	Intervention
502	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769103	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
503	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016807	Intervention
504	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033969	Intervention
505	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185400	Population
506	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535363	Intervention
507	RPCEC00000371	Center of Molecular Immunology (CIM). 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Safety and efficacy of CIMAvax-EGF in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced stage Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000371	Intervention
508	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041251	Population
509	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05998993	Studientyp
510	NCT06394674	Changhai H. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: High-dose Furmonertinib in the Treatment in Patients With Advanced, Metastatic NSCLC With Progressed After First- or Second-line Treatment With Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06394674	Population
511	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05284994	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
512	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044457	Population
513	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02769286	Intervention
514	EUCTR2018-003218-42-FR	CHU dN. 2019 Apr 30. WHO ICTRP: MEchanisms of resistance in EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimErtib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003218-42-FR	Intervention
515	NCT02954523	Chul K. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954523	Intervention
516	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05166616	Intervention
517	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06014827	Intervention
518	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218	Intervention
519	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
520	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290	Population
521	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028071	Population
522	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076	Population
523	NCT04085315	Collin B. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085315	Intervention
524	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030206	Intervention
525	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03255083	Intervention
526	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03392246	Intervention
527	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122717	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
528	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586453	Intervention
529	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543683	Population
530	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04184921	Population
531	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03532698	Population
532	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06018688	Intervention
533	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06117644	Population
534	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044627	Population
535	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027550	Population
536	EUCTR2015-005637-47-DK	Department of Oncology AUH. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Optimalt tidspunkt for at skifte behandling fra Tarceva til Tagrisso. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005637-47-DK	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
537	JPRN-jRCT2080225059	Department of Thoracic Oncology NCCHE. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: E-Liquid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225059	Studientyp
538	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655	Intervention
539	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450330	Population
540	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070023	Population
541	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434418	Intervention
542	NCT04099836	Duke University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099836	Population
543	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035642	Population
544	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789345	Intervention
545	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02411448	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
546	JPRN-jRCT2080224898	EMD SR;Development Institute I. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Tepotinib plus osimertinib in osimertinib-relapsed MET amplified NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224898	Population
547	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03940703	Population
548	NCT04762199	Emory University. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04762199	Intervention
549	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493501	Intervention
550	NCT04959981	Erasca I. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: A Study of Anti-Cancer Therapies Targeting the MAPK Pathway in Patients With Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04959981	Intervention
551	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003954-26-NL	Population
552	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON25881	Studientyp
553	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002029-12-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
554	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03133546	Population
555	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligo-metastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908956	Intervention
556	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856893	Intervention
557	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-ES	Intervention
558	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001834-82-SI	Intervention
559	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47703	Population
560	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04438902	Population
561	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04391283	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
562	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001879-33-IT	Intervention
563	NCT04811001	Fondazione RT. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04811001	Intervention
564	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900023778	Intervention
565	NCT04136535	Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Anlotinib Hydrochloride for Osimertinib-resistant Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04136535	Population
566	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06323148	Population
567	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019710	Intervention
568	JPRN-jRCTs071180017	Fukuda M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1603/WJOG9116L (OCEAN study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180017	Population
569	NCT03790397	Fundaci ^o n GECP. 2022 Jun 13. WHO ICTRP: Osimertinib in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer EGFR-T790M Mutation-positive. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790397	Intervention
570	NCT05954871	Genentech I. 2024 Mai 13. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05954871	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
571	NCT04486833	Genprex I. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486833	Population
572	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05281406	Studientyp
573	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004757-88-DE	Studientyp
574	JPRN-jRCTs071200029	Goto Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TORG1938 (EPONA Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200029	Population
575	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029858	Intervention
576	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575415	Intervention
577	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988607	Intervention
578	NCT05163249	Guangdong Association of Clinical Trials. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Savolitinib as 1L in de Novo MET+, EGFR+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163249	Intervention
579	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04316351	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06304441	Intervention
581	NCT06296745	Guangzhou Medical University. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis From Lung Adenocarcinoma That Progressed After Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06296745	Population
582	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000040432	Intervention
583	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027233	Intervention
584	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05033691	Intervention
585	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016544	Population
586	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
587	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030545	Population
588	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)". https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043235	Population
589	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037452	Intervention
590	JPRN-jRCTs051180205	Hata A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Osimertinib Failure(ABCD-study/HANSHIN Oncology Group 0217 trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180205	Population
591	JPRN-jRCTs051200142	Hayashi H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: REVOL858R trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200142	Intervention
592	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180009	Intervention
593	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05127382	Intervention
594	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771314	Intervention
595	EUCTR2016-001335-12-GR	Hellenic Oncology Research Group. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A phase II trial in patients with NSCLC with AZD9291 as >= second line treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
596	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210628	Population
597	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220420	Population
598	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230002	Intervention
599	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044101	Intervention
600	NCT06174857	Hunan Province TH. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06174857	Studientyp
601	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109558	Studientyp
602	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05009836	Intervention
603	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05015608	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
604	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033969	Intervention
605	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002805-23-FR	Intervention
606	NCT05228015	Ikena O. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Oral TEAD Inhibitor Targeting the Hippo Pathway in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228015	Intervention
607	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917993	Intervention
608	JPRN-jRCT2031200247	Inoguchi A. 2024 Apr 23. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200247	Intervention
609	NCT04772235	Instituto Oncológico DR. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04772235	Intervention
610	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04233021	Intervention
611	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06053099	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
612	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042961	Population
613	JPRN-jRCTs061180018	Isobe T. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib in poor PS patients with advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs061180018	Population
614	NCT04965701	Istituto Oncologico Veneto IRCC. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: First Line Osimertinib in the Real World: an Inter-regional Prospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04965701	Intervention
615	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030399	Population
616	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200231	Population
617	NCT04720976	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04720976	Intervention
618	NCT06206850	Jair Bar MD. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Neo-Bio-ADAURA: A Phase II Study to Evaluate Mechanisms of Resistance to Neoadjuvant Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06206850	Population
619	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05388669	Intervention
620	NCT05498428	Janssen R;Development LLC. 2024 Mai 6. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498428	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
621	NCT05663866	Janssen R;Development LLC. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05663866	Intervention
622	NCT04988295	Janssen R;Development LLC. 2024 Mai 13. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04988295	Population
623	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000743-31-GB	Intervention
624	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000525-25-PL	Intervention
625	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000039044	Population
626	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05489731	Intervention
627	NCT05477615	Jin HK. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Lazertinib/Pemetrexed/Carboplatin After Osimertinib Failure in NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05477615	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
628	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049904	Population
629	CTRI/2022/01/039158	Johnson and Johnson Private Limited. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039158	Intervention
630	CTRI/2020/11/029082	Johnson and Johnson Private Limited. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/11/029082	Intervention
631	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06067776	Vergleichstherapie
632	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732352	Intervention
633	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04285671	Intervention
634	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000037294	Population
635	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224085	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
636	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190027	Intervention
637	NCT05401110	Karen Reckamp MD. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Study of Osimertinib With Carotuximab in Advanced, EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401110	Intervention
638	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041200100	Intervention
639	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225210	Population
640	JPRN-UMIN000031929	Keio University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AZD9291 in EGFR exon 20 insertion mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031929	Intervention
641	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041220115	Population
642	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05816252	Intervention
643	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180226	Studientyp
644	JPRN-jRCTs031190077	Kobayashi N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Yokohama City Respiratory Research Group; YCRG#18. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190077	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
645	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763	Population
646	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044863	Intervention
647	JPRN-jRCTs071200002	Kubota K. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Uncommon EGFR mutations conducted with Osimertinib in patients with NSCLC: A phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200002	Population
648	NCT05693090	Kura Oncology I. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05693090	Intervention
649	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043942	Intervention
650	NCT05583409	Li Z. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583409	Intervention
651	NCT06032936	LianBio LLC. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06032936	Intervention
652	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
653	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05748093	Population
654	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210079	Intervention
655	JPRN-jRCTs021200005	Maemondo M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: NEJ025B. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs021200005	Population
656	NCT04335292	Mark V. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04335292	Intervention
657	NCT03891615	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03891615	Intervention
658	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004828-66-ES	Intervention
659	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Oleclumab (MEDI9447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381274	Intervention
660	NCT02841579	MedSIR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841579	Intervention
661	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02803203	Intervention
662	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755102	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
663	NCT03810807	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Study of Dacomitinib and Osimertinib for Patients With Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810807	Intervention
664	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03567642	Intervention
665	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410796	Population
666	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005114-18-DE	Population
667	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004800-20-IE	Population
668	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868877	Intervention
669	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278	Intervention
670	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327	Intervention
671	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: MP0250 DARPin _T « Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418532	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
672	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1041180081	Population
673	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210358	Population
674	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041220053	Intervention
675	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051220116	Intervention
676	NCT03865511	Nantes University Hospital. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03865511	Intervention
677	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029995	Population
678	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033301	Studientyp
679	NCT06362980	National Cancer Center. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: A Study With BPI-1178 and Osimertinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06362980	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
680	NCT05773092	National Cancer Centre. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib and S-1 in Treatment Resistant EGFR Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05773092	Intervention
681	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759835	Intervention
682	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503722	Intervention
683	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02520778	Intervention
684	NCT06303167	National Cancer Institute (. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Testing AZD9291 as Potentially Targeted Treatment in Cancers With EGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol E). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06303167	Population
685	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02971501	Intervention
686	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Exon 20 Insertion Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191149	Intervention
687	NCT02496663	National Cancer Institute (. 2024 Mai 13. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496663	Population
688	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04181060	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
689	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	Intervention
690	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03831932	Intervention
691	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003197	Population
692	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811354	Intervention
693	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05037331	Intervention
694	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026818	Population
695	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031501	Population
696	IRCT20130313012810N12	Noavaran Daroui Kimia Pharmaceutical Company. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Comparative bioequivalence study of the Simerta [®] (Osimertinib) 80 mg Tablets manufactured by Noavaran Daroui Kimia Company. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130313012810N12	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
697	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718	Population
698	JPRN-UMIN000023823	North East Japan Study Group (. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Osimertinib in pre-treated poor PS patients with T790M-positive advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823	Population
699	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816214	Population
700	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03040973	Intervention
701	NCT03138083	OCTIMET Oncology NV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: OMO-1 in Solid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138083	Population
702	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04780568	Intervention
703	JPRN-jRCTs071180062	Okamoto I. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062	Population
704	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041480	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
705	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853	Population
706	JPRN-jRCT2051210045	Osawa M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: ONO-7475-03 : ONO-7475 Phase 1 Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210045	Intervention
707	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-NO	Population
708	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-DK	Population
709	NCT05458726	Peking Union MC. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Correlation Between Efficacy of Osimertinib and EGFR T790M Status and Ratio Via ddPCR in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458726	Intervention
710	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617	Population
711	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050411	Intervention
712	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
713	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000051460	Studientyp
714	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-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038683	Intervention
715	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959749	Population
716	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104281	Intervention
717	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04974879	Intervention
718	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51641	Population
719	EUCTR2021-003755-41-SE	Region Sn. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: ERIS- a national study on characterization of EGFR-positive lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003755-41-SE	Intervention
720	NCT05020275	Rennes University Hospital. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Resistance to the Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib and Pharmacokinetics in Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020275	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
721	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03989115	Intervention
722	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180013	Population
723	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03257124	Population
724	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003459	Intervention
725	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003183	Population
726	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Uncommon EGFR AZD9291. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424759	Intervention
727	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-IIIa Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007721	Population
728	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005540	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
729	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04591002	Intervention
730	NCT04563871	Samsung Medical Center. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of 80mg Osimertinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04563871	Population
731	NCT05528458	Samsung Medical Center. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining GGN for EGFR Mutation-positive Stage IB-III A Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528458	Population
732	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425681	Intervention
733	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04148898	Intervention
734	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190221	Intervention
735	KCT0003481	Seoul National University Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Phase II study of osimertinib in NSCLC patients with EGFR exon 20 insertion mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003481	Population
736	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003909	Intervention
737	NCT03414814	Seoul National University Hospital. 2021 Okt 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414814	Population
738	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969823	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
739	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930133	Population
740	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824952	Intervention
741	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972333	Intervention
742	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517526	Population
743	NCT04770688	Shanghai CH. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770688	Intervention
744	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870190	Population
745	NCT04882345	Shanghai CH. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882345	Intervention
746	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046251	Intervention
747	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019903	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
748	NCT05498389	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. L. 2023 Jun 13. WHO ICTRP: EMB-01 in Combination With Osimertinib in Patients With EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498389	Population
749	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338243	Population
750	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448379	Population
751	NCT05513664	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Real-World Effectiveness of Osimertinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05513664	Intervention
752	NCT06380348	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: JMT101 in Combination With Osimertinib, Versus Cisplatin-pemetrexed in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20ins Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06380348	Population
753	NCT06391944	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: JMT101 Combined With Osimertinib in Patients With Stage ?b-? Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) Common Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06391944	Intervention
754	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036594	Population
755	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05421936	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
756	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043773	Population
757	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049225	Population
758	JPRN-UMIN000028922	Shizuoka cancer center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study of osimertinib in NSCLC patients with body fluid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922	Population
759	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050552	Studientyp
760	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050553	Studientyp
761	JPRN-UMIN000042663	Showa University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective study of relationship between osimertinib-induced QT prolongation and pharmacokinetics, pharmacogenetics. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042663	Intervention
762	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020769	Population
763	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05880706	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
764	ChiCTR2100049954	Sichuan CH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Osimertinib as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA-IIIIB EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Real-World Multicenter Retrospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049954	Population
765	NCT02736513	Soroka University Medical Center. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736513	Intervention
766	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004798-29-NL	Endpunkte
767	EUCTR2018-002885-38-NL	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002885-38-NL	Population
768	NCT03460275	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03460275	Intervention
769	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04829019	Intervention
770	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Retrospective Study of EGFR-TKIs, Gefitinib, Erlotinib and Osimertinib in NSCLC Patients Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994057	Intervention
771	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05011487	Population
772	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06306456	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
773	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210072	Population
774	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05642572	Intervention
775	NCT05805631	Taipei Veterans General Hospital T. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis in EGFR-Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05805631	Intervention
776	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042664	Intervention
777	NCT06319950	Taizhou H. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: High-dose Furmonertinib Versus Osimertinib in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06319950	Intervention
778	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180007	Intervention
779	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-. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180004	Intervention
780	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180051	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
781	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180008	Population
782	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039501	Intervention
783	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180183	Population
784	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007109	Population
785	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048089	Intervention
786	NCT06383728	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Neoadjuvant Targeted Therapy in Patients With Resectable EGFR-mutated Lung Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06383728	Population
787	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062836	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
788	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057125	Population
789	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026669	Population
790	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03784599	Population
791	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04737382	Intervention
792	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081621	Population
793	ACTRN12623000552684	The University of Sydney. 2024 Apr 22. 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000552684	Population
794	NCT03455829	Therapeutics I. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: GIT38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455829	Intervention
795	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044854	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
796	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016948	Population
797	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg g. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04105153	Studientyp
798	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04029350	Population
799	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507606	Intervention
800	NCT06363734	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Dapiciclib 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06363734	Population
801	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032055	Intervention
802	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497767	Intervention
803	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04798638	Intervention
804	NCT05948813	TYK Medicines I. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: TY-9591 in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05948813	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
805	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05382728	Intervention
806	JPRN-jRCTs071180002	Uchino J. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase 2 study of osimertinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180002	Population
807	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053807	Population
808	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005121-21-DE	Intervention
809	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002197-31-DE	Intervention
810	NL-OMON55798	Universitair Medisch CG. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Patients on osimertinib with EGFR mutation exon 20, non-T790M in lung cancer. The position-20 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55798	Population
811	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04216121	Intervention
812	NCT03810066	University Hospital E. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03810066	Intervention
813	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546282	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
814	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004734-28-NL	Population
815	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON26966	Population
816	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	Intervention
817	NCT04545710	University of California SD. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04545710	Population
818	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433469	Population
819	NCT03516214	University of Cologne. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: EGF816 and Trametinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03516214	Intervention
820	NCT04541407	University of Colorado D. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541407	Intervention
821	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000720314	Population
822	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667820	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
823	NCT04141644	University of Utah. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: PhIb Study Evaluating Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141644	Intervention
824	EUCTR2018-001863-21-LT	Vestre Viken HT. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Novel treatment for people with lung cancer harbouring a specific mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001863-21-LT	Intervention
825	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804580	Intervention
826	NL-OMON52389	Vrije Universiteit Medisch Centrum. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Combining Afatinib and concurrent chemotherapy, followed by Osimertinib and concurrent chemotherapy, in untreated EGFR positive NSCLC tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52389	Intervention
827	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05298176	Intervention
828	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?. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003025-37-NL	Intervention
829	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142	Intervention
830	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
831	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033006	Population
832	NCT04743505	Washington University School of Medicine. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combining APL-101 With Frontline Osimertinib in Patients With EGFR-mutated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743505	Intervention
833	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 . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054167	Studientyp
834	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761	Population
835	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034682	Population
836	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). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05085054	Intervention
837	NCT03909334	Xiuning L. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909334	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
838	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210468	Intervention
839	JPRN-jRCTs031180232	Yamamoto N. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Clinical pharmacology of osimertinib in patients with impaired renal function and low body weight. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180232	Population
840	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816838	Population
841	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007170	Studientyp
842	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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005853	Population
843	JPRN-jRCTs031200021	Yoshioka H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: YAMATO study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200021	Intervention
844	JPRN-jRCT2031210431	Zalutskaya A. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210431	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 16.05.2024 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.</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 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie FLAURA-2 (D5169C00001)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Osimertinib ist ein potenter, oraler, selektiver, ZNS-aktiver, irreversibler EGFR-TKI, der sowohl gegen EGFRm (Ex19del und L858R) als auch gegen T790M-mutationspositive (TKI-Resistenz vermittelnde Mutation) Formen von NSCLC wirksam ist.</p> <p>Die Studie FLAURA-2 (D5169C00001) ist eine offene, globale, randomisierte Phase III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Osimertinib mit oder ohne Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ operierbarem oder strahlentherapeutisch behandelbarem) oder metastasiertem EGFRm (Ex19del und/oder L858R) NSCLC, die noch keine vorherige Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit Studienteilnehmer:innen).</p> <p>Verblindung: Offen (Sponsor und globales Studienteam waren während der Randomisierung verblindet)</p> <p>Studienhorizont: Ereignisgesteuert</p> <p>Design: Parallel, aktivkontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>CSP Amendment 1, Protokoll Version Nr. 2.0 (26.08.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Einzelheiten des Zeitplans für die primäre Analyse wurden überarbeitet, um zusätzlich zu den etwa 278 PFS-Ereignissen die Anforderung eines Follow-Up von mindestens 16 Monaten ab dem Zeitpunkt des LSI mit aufzunehmen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Informierte Einwilligung <ul style="list-style-type: none"> ○ In der Lage, eine schriftliche informierte Einwilligung zu geben, was ein Einhalten der Bedingungen und Restriktionen beinhaltet, die in der Einwilligungserklärung (informed consent form, ICF) und im CSP aufgelistet sind. ○ Bereitstellung einer unterschriebenen und datierten, schriftlichen informierten Einwilligung vor jeglicher vorgeschriebenen, studienspezifischen Prozedur, Probennahme und Analyse. ○ Für Patient:innen, die einer optionalen genetischen Testung zustimmen, Bereitstellung eines unterschriebenen und datierten Abschnitts zur genetischen Testung des schriftlichen Haupt-ICF vor der Probennahme für die genetische Analyse für den Einschluss in die optionale genetische Forschung, sofern von den lokalen Bestimmungen genehmigt. 2. Männlich oder weiblich, mindestens 18 Jahre alt; Patient:innen aus Japan mindestens 20 Jahre alt. 3. Pathologisch bestätigtes nicht-plattenepitheliales NSCLC. NSCLC mit gemischter Histologie ist zulässig. 4. Neu diagnostiziertes, lokal fortgeschrittenes (klinische Stadien IIIB, IIIC) oder metastasiertes NSCLC (klinische Stadien IVA oder IVB) oder rezidivierendes NSCLC (nach Version 8 des IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology), nicht geeignet für kurative Operation oder Radiotherapie. 5. Der Tumor enthält eine der zwei häufigsten EGFR-Mutationen, die mit EGFR-TKI-Sensitivität assoziiert werden (Ex19del oder L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, ggf. einschließlich T790M, beurteilt von einem CLIA-zertifizierten (innerhalb der USA) oder akkreditierten (außerhalb der USA), lokalen Labors oder durch zentrale, prospektive Gewebetestung. 6. Verpflichtende Bereitstellung einer Baseline-Plasmaprobe und einer ungefärbten, archivaren Tumorgewebeprobe in einer ausreichenden Menge für eine zentrale Bestätigung des EGFR-Mutationsstatus. 7. Patient:innen müssen ein unbehandeltes, fortgeschrittenes NSCLC aufweisen, das nicht für eine kurative Operation oder Radiotherapie geeignet ist. Vorherige adjuvante und neoadjuvante Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, Prüfpräparate), oder definitive Bestrahlung/Chemoradiotherapie mit oder ohne Behandlungen einschließlich Immuntherapie, biologische Therapie, Prüfpräparate sind erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 12 Monate vor dem Wiederauftreten der Krankheit abgeschlossen war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. WHO PS von 0 bis 1 bei Screening ohne klinisch signifikante Verschlechterung in den vorangegangenen 2 Wochen.</p> <p>9. Lebenserwartung >12 Wochen an Tag 1.</p> <p>10. Mindestens eine Läsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde und mit Hilfe von CT oder MRT akkurat zu Baseline als ≥ 10 mm im längsten Durchmesser gemessen werden kann (außer Lymphknoten, die eine Kurzachse von ≥ 15 mm aufweisen müssen) und die für akkurate wiederholte Messungen geeignet ist. Falls nur eine messbare Läsion existiert, ist diese als Zielläsion geeignet, solange sie nicht zuvor bestrahlt und solange keine Biopsie innerhalb von 14 Tagen nach den Baseline-Tumor Beurteilungsscans entnommen worden ist.</p> <p>11. Weibliche Patient:innen, die nicht enthaltsam sind (entsprechend des bevorzugten und gewohnten Lebensstils der Patientin) und die beabsichtigen sexuell aktiv mit einem männlichen Partner zu sein, müssen hocheffektive kontrazeptive Maßnahmen nutzen, dürfen nicht Stillen und müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor der ersten Dosis der Prüfsubstanz vorweisen, oder nachweislich nicht gebärfähig sein, indem eines der folgenden Kriterien zum Screening erfüllt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Postmenopausal, definiert als mehr als 50 Jahre alt und amenorrhöisch für mindestens 12 Monate nach Absetzen aller exogenen Hormonbehandlungen. ○ Frauen unter 50 Jahren würden als postmenopausal gelten, wenn sie 12 oder mehr Monate nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen amenorrhöisch sind und für die Institution gängige postmenopausale LH- und FSH-Level aufweisen. ○ Dokumentation irreversibler chirurgischer Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, aber nicht Tubenligatur. <p>12. Männliche Patienten müssen bereit sein, mechanische Verhütung zu nutzen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Rückenmarkskompression; symptomatische und instabile Hirnmetastasen, außer für jene Patient:innen, die eine definitive Therapie abgeschlossen haben, keine Steroide einnehmen und die einen stabilen neurologischen Status für mindestens 2 Wochen nach Beenden der definitiven Therapie bzw. Absetzen der Steroide vorweisen. Patient:innen mit asymptomatischen Hirnmetastasen können für den Einschluss infrage kommen, wenn nach ärztlichem Bemessen keine sofortige definitive Behandlung indiziert ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Medizinische Vorgeschichte mit ILD, wirkstoff-induzierter ILD, Strahlenpneumonitis, die eine Steroidbehandlung erfordert, oder jegliche Evidenz einer klinisch aktiven ILD. 3. Jegliche Evidenz für schwere oder unkontrollierte systemische Krankheiten, einschließlich unkontrollierter Hypertonie und aktiven Blutungsdiathesen, die nach ärztlicher Einschätzung die Studienteilnahme für den/die Patient:in nicht erstrebenswert machen, oder die das Einhalten des Protokolls gefährden, oder aktive Infektionen einschließlich HBV, HCV und HIV. Ein Screening für chronische Erkrankungen ist nicht erforderlich. Eine aktive Infektion umfasst alle Patient:innen, die wegen einer Infektion behandelt werden. 4. Jedes der folgenden kardialen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittleres korrigiertes QT-Intervall in Ruhe (QTc) >470 ms, erhalten aus 3 EKGs, unter Verwendung des vom EKG-Gerät abgeleiteten QTcF Werts; ○ Jegliche klinisch auffälligen Anomalien des Rhythmus, der Ableitung oder Morphologie des Ruhe-EKGs; z.B. kompletter Linksschenkelblock, Herzblock dritten Grades oder zweiten Grades; ○ Jegliche Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder eines arrhythmischen Ereignisses erhöhen, wie Elektrolytanomalien einschließlich Serum/Plasma Kalium*, Magnesium* und Calcium* unterhalb der Untergrenze der Norm, Herzversagen, kongenitales Long-QT-Syndrom, Long-QT-Syndrom in der Familiengeschichte, oder unerklärlicher plötzlicher Tod unter 40 Jahren erstgradiger Verwandter oder jegliche Begleitmedikation, die für eine QT-Intervall Verlängerung oder Verursachen von Torsade de Pointes bekannt ist. *Eine Korrektur der Elektrolytanomalien auf normale Spannen kann während des Screenings durchgeführt werden. 5. Inadäquate Knochenmarksreserve oder Organfunktion, demonstriert durch einen der folgenden Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl unterhalb der Untergrenze der Norm* ○ Thrombozyten unterhalb der Untergrenze der Norm* ○ Hämoglobin <90 g/L* (*Die Verwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor-Unterstützung, Thrombozytentransfusion und Bluttransfusionen zur Erfüllung dieser Kriterien ist nicht zulässig.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ ALT > 2,5x des oberen Limits der Norm, wenn keine nachweisbaren Lebermetastasen, oder > 5x des oberen Limits der Norm bei Lebermetastasen ○ Gesamtbilirubin > 1,5x des oberen Limits der Norm, wenn keine Lebermetastasen vorliegen, oder > 3x des oberen Limits der Norm bei nachgewiesenem Gilbert's Syndrom (unkonjugierte Hyperbilirubinämie) oder Lebermetastasen ○ Kreatinin-Clearance < 60 mL/min berechnet mit Cockcroft-Gault-Formel oder 24h Sammelurin <ol style="list-style-type: none"> 6. Jegliche Begleit- und/oder andere aktive Erkrankung, die eine Behandlung innerhalb von 2 Jahren ab der ersten Dosis der Prüfsubstanz erfordert. 7. Jegliche ungeklärte Toxizität aus vorherigen systemischen Therapien (z.B. adjuvante Therapie) größer als CTCAE Grad 1 zum Start der Studienbehandlung, mit der Ausnahme von Alopezie und Grad 2 Neuropathie verbunden mit vorheriger Platintherapie. 8. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unvermögen, die formulierte Studiensubstanz zu schlucken, oder vorherige große Darmresektion, die eine adäquate Absorption von Osimertinib ausschließt. 9. Vorherige Behandlung mit jeglicher systemischen Krebstherapie für fortgeschrittenes NSCLC, welches nicht für eine kurative Operation oder Bestrahlung einschließlich Chemotherapie, biologische Therapie, Immuntherapie oder jegliches Prüfpräparat geeignet ist. Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapien (Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, Prüfsubstanzen), oder definitive Bestrahlung/Radiochemotherapie mit oder ohne Therapieregimes einschließlich Immuntherapie, biologische Therapien, Prüfsubstanzen sind erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 12 Monate vor Auftreten von Rezidiven abgeschlossen war. 10. Vorherige Behandlung mit einem EGFR-TKI. 11. Große Operationen innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis der Prüfsubstanz. Prozeduren, wie die Platzierung eines vaskulären Zugangs, Biopsien via Mediastinoskopie oder via VATS sind erlaubt. 12. Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder mit einem weiten Strahlungsfeld innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis der Prüfsubstanz. 13. Aktuelle Einnahme (oder unmöglich, die Einnahme vor Erhalt der ersten Dosis der Studienbehandlung einzustellen) von Arzneimitteln oder pflanzlicher Präparate, die bekanntlich starke CYP3A4-Induktoren sind (mindestens 3 Wochen vorher).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Teilnahme in anderen klinischen Studien mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1. Patient:innen in der Follow-Up Periode einer Prüfsubstanz sind erlaubt.</p> <p>15. Beteiligung an der Planung und/oder Ausführung der Studie (betrifft Mitarbeitende von AstraZeneca, sowie Mitarbeitende der Studienzentren).</p> <p>16. Ärztliche Beurteilung, dass der/die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der/die Patient:in die Studienprozedur, Restriktionen und Bedingungen einhält.</p> <p>17. Vorherige Behandlungszuweisung (Safety run in) oder Randomisierung (Randomisierungsphase) in der aktuellen Studie.</p> <p>18. Aktuell schwanger (bestätigt durch positiven Schwangerschaftstest) oder stillend.</p> <p>19. Bekannte Hypersensitivität gegen aktive oder inaktive Arzneimittelträger der Studiensubstanz oder Wirkstoffe mit ähnlicher chemischer Struktur oder Wirkstoffklasse zur Studiensubstanz.</p> <p>20. Kontraindikation für Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin entsprechend dem lokal zugelassenen Indikationswortlaut.</p> <p>21. Zusätzlich gelten folgende Kriterien als Ausschlussgründe von der exploratorischen genetischen Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation. ○ Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach genetischer Probennahme.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>151 Studienzentren in 21 Ländern (das Screening fand in 151 Studienzentren statt, in 136 Studienzentren wurden Patient:innen randomisiert) : Argentinien (7), Australien (6), Brasilien (9), Chile (4), China (22), Frankreich (4), Großbritannien (5), Indien (6), Japan (13), Kanada (3), Korea (5), Peru (5), Philippinen (7), Russland (7), Slowakei (3), Südafrika (3), Taiwan (7), Thailand (6), Tschechien (4), USA (23), Vietnam (2)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In Frage kommende Patient:innen wurden auf 2 Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert:</p> <p>Gruppe A: Osimertinib oral 80 mg einmal täglich mit IV Pemetrexed (500 mg/m², mit Vitamin-Ergänzungspräparat) plus entweder Cisplatin (75 mg/m²) oder Carboplatin (AUC5), beide verabreicht an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus (alle 3 Wochen) für 4 Zyklen, gefolgt von Osimertinib oral 80 mg einmal täglich mit IV Pemetrexed Erhaltungstherapie (500 mg/m²) alle 3 Wochen.</p> <p>Gruppe B: Osimertinib oral 80 mg einmal täglich.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die randomisierte Behandlung wird fortgeführt, bis zur nach RECIST 1.1-definierten Progression oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt wird. Infolge eines Behandlungsabbruchs obliegt die Wahl der Folgetherapie dem/der Prüfarzt/Prüfärztin. Patient:innen werden, definiert nach lokalen Standards, bezüglich einer zweiten Progression und Überleben nach Folgetherapie beobachtet.
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><u>Primäres Zielkriterium :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS erhoben durch den/die Prüfarzt/Prüfärztin nach RECIST 1.1; Sensitivitätsanalyse von PFS mittels BICR Erhebung definiert nach RECIST 1.1 Zeit ab Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder Tod (aus jeglichen Gründen in Abwesenheit von Progression), unabhängig davon, ob der/die Patient/in die Behandlung abbricht oder eine andere Krebstherapie vor Progression erhält. Patient:innen, die keine Krankheitsprogression erlitten oder zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST-Bewertung zensiert (Mit den Ergebnissen CR, PR, SD, PD). <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob der/die Patient:in die Studienbehandlung abbricht oder eine andere Krebstherapie erhält (Datum des Todes oder Zensur – Datum der Randomisierung +1). Jede/r Patient:in, von dem nicht bekannt ist, dass er zum Zeitpunkt der Analyse verstorben ist, wurde zum letzten berichteten Datum, an dem der/die Patient:in gelebt hat, zensiert. • Richtwert des OS nach 1, 2 und 3 Jahren. • ORR: Prozentsatz an Patient:innen mit mindestens einem prüfärztlich bewerteten Ansprechen (CR oder PR) basierend auf allen randomisierten Patient:innen (nach RECIST-Kriterien, Version 1.1). Das ORR wird auch mit Hilfe von BICR-Daten definiert. Die Daten bis zur Krankheitsprogression oder der letzten bewertbaren Visite in Abwesenheit von Progression wurden eingeschlossen. Patient:innen, die die randomisierte Behandlung ohne Progression abbrechen, eine nachfolgende Krebstherapie erhalten haben (ausgenommen Bestrahlungstherapie) und anschließend ansprechen, wurden nicht eingeschlossen. • DoR: Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum Zeitpunkt dokumentierter Progression oder des Todes in Abwesenheit von Progression (Datum von PFS-Ereignis oder Zensur – Datum des ersten Ansprechens + 1). Das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ende des Ansprechens sollte mit dem Datum der Progression oder des Todes aus jeglichen Gründen, das für den Endpunkt PFS genutzt wurde, übereinstimmen. Der Zeitpunkt des initialen Ansprechens ist als der späteste Zeitpunkt definiert, der zum ersten Ansprechen bei einer Studienvisite (PR oder CR) beigetragen hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depth of response: Relative Änderung in der Summe der längsten Durchmesser der RECIST-Zielläsionen am Tiefpunkt in Abwesenheit neuer Läsionen oder Progression von nicht-Zielläsionen im Vergleich zur Baseline. Die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline der Summe der Tumorgöße zu jeder Beurteilung werden berechnet. Die Tumorgöße ist die Summe des längsten Durchmessers der Zielläsion. Die beste Veränderung der Tumorgöße ist die größte Verringerung gegenüber der Baseline oder die kleinste Zunahme gegenüber der Baseline, wenn keine Verringerung vorliegt. Die beste Veränderung der Tumorgöße umfasst alle Bewertungen vor der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder die letzte auswertbare RECIST-Bewertung, wenn der/die Patient:in nicht gestorben ist, die Erkrankung fortgeschritten ist oder eine nachfolgende Krebstherapie begonnen wurde. • DCR nach Prüfarzt/Prüfärztin: Prozentsatz an Patient:innen mit bestem Gesamtansprechen von CR, PR, oder SD nach RECIST 1.1 erhoben durch den/die Prüfarzt/Prüfärztin. Bei Patient:innen mit bestem Gesamtansprechen für SD, muss eine RECIST-Bewertung von SD mindestens 6 Wochen abzüglich 1 Woche beobachtet worden sein, um eine frühe Bewertung innerhalb des Bewertungsfensters (Studientag 35) nach Randomisierung zu erlauben, um in den Zähler der Berechnung der DCR einbezogen zu werden. • TFST: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Beginn einer Krebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation oder Tod. Patient:innen, von denen zur Zeit der Analyse nicht bekannt war, ob sie eine Folgetherapie erhalten haben, oder ob sie verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie keine Folgetherapie erhalten hatten, zensiert. • TSST: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Beginn einer zweiten Folgetherapie nach Abbruch der Studienmedikation oder Tod. Alle Patient:innen, von denen zur Zeit der Analyse nicht bekannt war, ob sie verstorben waren oder ob sie eine zweite Folgetherapie erhalten haben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie keine zweite Folgetherapie erhalten hatten (die letzte Follow-up Untersuchung, bei der dies bestätigt wurde), zensiert. Wenn ein/e Patient:in die Studie aus einem anderen Grund als dem Tod vor der zweiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Folgetherapie beendet hat, werden diese Patient:innen zum frühesten der beiden Zeitpunkte zensiert, an denen sie nachweislich noch am Leben waren und die Studie beendet haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung von Baseline und Zeit bis zur Verschlechterung anhand von EORTC QLQ-C30: Eine minimale klinisch relevante Veränderung war definiert als Veränderung von Baseline im Wert von ≥ 10. Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (eine Veränderung des Punktwerts gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 10), die bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wird, oder des Todes (nachfolgende Verschlechterung oder Tod aus beliebiger Ursache mindestens zwei Wochen nach der ersten Verschlechterung), wenn keine klinisch bedeutsame Verschlechterung von Symptomen, Funktionen oder des globalen Gesundheitsstatus/QoL vorliegt, unabhängig davon, ob der/die Patient:in die Studienbehandlung abbricht oder eine andere Krebstherapie vor der Verschlechterung der Symptome, der Funktion oder des GHS/QoL erhält. <p>Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTDD) ist definiert als Verschlechterung, die auch bei allen folgenden, nicht-verpassten Untersuchungen festgestellt wird, oder eine einzige Verschlechterung gefolgt vom Tod, oder eine einzige Verschlechterung gefolgt von anschließend gleichbleibend fehlenden Daten (ein oder mehrere PRO-Bewertungen nach einer einzigen Verschlechterung verpasst). Die TTDD ist definiert vom Datum der Randomisierung bis zum Datum, an dem der/die Patient:in eine bestätigte Verschlechterung erfährt. Wenn die beste Punktzahl einer Studienteilnehmer:in bei mehr als einer Prüfung erreicht wird, wird das früheste mögliche Datum als Startdatum verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung von Baseline und Zeit bis zur Verschlechterung anhand von EORTC QLQ-LC13: Eine minimale klinisch relevante Veränderung war definiert als Veränderung von Baseline im Wert von ≥ 10. Bei jeder Beurteilung nach Baseline wurde eine Veränderung der Symptomskalen/-Items von Baseline als „verschlechtert“ ($\geq +10$ Punkte), „verbessert“ (≤ -10 Punkte) oder „stabil“ (andere Punktabweichungen) kategorisiert. Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (eine Veränderung des Punktwerts gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 10), die bei einer nachfolgenden Beurteilung bestätigt wird, oder des Todes (nachfolgende Verschlechterung oder Tod aus beliebiger Ursache mindestens zwei Wochen nach der ersten Verschlechterung), wenn keine klinisch bedeutsame Verschlechterung von Symptomen, Funktionen oder des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>globalen Gesundheitsstatus/QoL vorliegt, unabhängig davon, ob der/die Patient/Patientin die Studienbehandlung abbricht oder eine andere Krebstherapie vor der Verschlechterung der Symptome, der Funktion oder des GHS/QoL erhält.</p> <p>Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (TTDD) ist definiert als Verschlechterung, die auch bei allen folgenden, nicht-verpassten Untersuchungen festgestellt wird, oder eine einzige Verschlechterung gefolgt vom Tod, oder eine einzige Verschlechterung gefolgt von anschließend gleichbleibend fehlenden Daten (ein oder mehrere PRO-Bewertungen nach einer einzigen Verschlechterung verpasst). Die TTDD ist definiert vom Datum der Randomisierung bis zum Datum, an dem der/die Patient:in eine bestätigte Verschlechterung erfährt. Wenn die beste Punktzahl einer Studienteilnehmer:in bei mehr als einer Prüfung erreicht wird, wird das früheste mögliche Datum als Startdatum verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Steady-state Plasmakonzentrationen und entsprechende PK-Parameter (CL_{SS}/F, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$, AUC_{ss}) von Osimertinib und dessen Metaboliten, AZ5104 werden zusammengefasst. • Übereinstimmung des EGFR-Mutationsstatus der Ergebnisse des lokalen EGFR-Mutationstests und des zentralen Cobas® EGFR-Mutationstest Version 2 aus Tumorproben mit bewertbaren Resultaten. • PFS durch Prüfarzt/Prüfärztin anhand des Plasma-EGFR-Mutationsstatus. <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bewertet nach CTCAE Version 5 • Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse • Vitalzeichen (Puls, Blutdruck); Physische Untersuchung, Gewicht, LVEF; EKG-Parameter • WHO PS <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO-CTCAE Symptome • PGIS • Health Resource Use Module • EQ-5D-5L • Neuroradiologische Untersuchung entsprechend ZNS RECIST 1.1 zur Berechnung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ ZNS PFS ○ ZNS ORR ○ ZNS DoR ○ ZNS DCR ○ Beste prozentuale Veränderung der ZNS-Tumorgröße (Zielläsion)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Neuroradiologische Untersuchungen entsprechend ZNS-RECIST 1.1 zur Bestimmung des (Nicht-) Vorhandenseins von ZNS-Läsionen bei Progression in Patient:innen ohne ZNS-Metastasen zur Baseline. • Übereinstimmung des EGFR-Mutationsstatus aus Cobas[®] EGFR Mutationstest Version 2 und alternativen Messinstrumenten. • Quantitative ctDNA-Analyse mittels spezifischer EGFR-Biomarker oder eines breiteren Krebsmarker-Panels in longitudinalen Plasmaproben, zur Bestimmung der ctDNA Clearance und Korrelation mit dem Ansprechen (z.B. PFS). • Korrelation von Polymorphismen mit Variationen der PK, Pharmakodynamik, Sicherheit oder dem Ansprechen, die an Patient:innen beobachtet wurden, die mit Osimertinib plus Chemotherapie und Osimertinib behandelt wurden. • Untersuchung angeborener und erworbener Resistenzmechanismen und Biomarker für Therapieansprechen einschließlich aber nicht ausschließlich auf Mutationen in Amplifikationen und Expression von EGFR, TP53, HER2, MET und relevanten Signalweg-Genen. • Proteom- und/oder Genexpressionsanalyse, z.B. Entzündungsbiomarker. • Marker von Schlüsselgenen, Genexpression und Proteom einschließlich, aber nicht ausschließlich von EGFR-Mutationen, HER und Proto-Onkogenen, die für cMET-Expression und/oder -Amplifikation kodieren. • Beziehung zwischen PK und Biomarkern des Bluts. • Diagnostische Entwicklung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1, Protokoll Version 2. (26.08.2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der "Zeit bis zur Verschlechterung" zu dem HRQoL-Endpunkt. Angleichung an den Studien-SAP.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90% Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums bei 278 Progressions-Ereignissen. • 2-seitiges 5%-Signifikanzlevel bei der Annahme einer HR von 0,68. • Verbesserung des mittleren PFS von 19 auf 28 Monate (bei exponentieller Verteilung und proportionalen Risiken) • Annahme: 556 Patient:innen erforderlich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Primäranalyse</p> <p>Die auf der Untersuchung des Prüfarztes/der Prüferärztin basierende Primäranalyse des PFS (nach RECIST-Kriterien, Version 1.1) sollte stattfinden, wenn ca. 278 PFS-Ereignisse in den 556 randomisierten Patient:innen beobachtet worden sind (ca. 50% Datenreife).</p> <p>Interimsanalysen</p> <p>Es wurde eine Futurity-Analyse vor der Primäranalyse des PFS für die randomisierte Phase durchgeführt um eine potenzielle Nichtwirksamkeit im Osimertinib + Chemo-Arm verglichen mit Osimertinib-Monotherapie festzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Daten der randomisierten Phase zur Effektivität und Sicherheit wurden durch ein IDMC überwacht, sobald ca. 83 PFS-Ereignisse erfolgt waren. • Dies entspricht einer IF von 0,30 (83/278 Ereignisse, die für die primäre PFS-Analyse erforderlich sind). <p>Es war eine OS-Interimsanalyse zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse geplant.</p> <p>Finale OS-Analyse</p> <p>Die finale OS-Analyse war für eine Datenreife von ca. 60% mit ca. 334 Todesereignissen in beiden Studienarmen geplant.</p> <p>Studienabbruch</p> <p>Patient:innen können jederzeit auf eigenen Wunsch die Studie abbrechen (Prüfsubstanz und Untersuchungen) bzw. die Einwilligung zurückziehen, unbeschadet der weiteren Behandlung.</p> <p>Therapieabbruch</p> <p>Patient:innen können in folgenden Situationen von allen Prüfsubstanzen (Osimertinib, Cisplatin, Carboplatin und Pemetrexed) abgesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine RECIST (Version 1.1)-definierte Progression, wenn der/die Patient:in nicht länger einen klinischen Nutzen erfährt. • Patient:innenentscheidung. • Entscheidung des Prüfarztes/der Prüferärztin, den/die Patient:in aus der Behandlung abzuziehen. • Unerwünschtes Ereignis. • Schwere Verstöße gegen das Protokoll. • Patient:innen, die fälschlicherweise eine Studienbehandlung begonnen haben. • Schwangerschaft.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch IVRS oder IWRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Osimertinib + Chemo und Osimertinib.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Alle Patient:innen wurden vor Randomisierung nach Ethnie (Chinesisch/Asiatisch vs. Nicht-Chinesisch/Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und nach Methode für die Gewebetestung (zentral vs. lokal) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zentrale Randomisierung mittels IVRS oder IWRS. <p>Allocation Concealment:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Sponsor sowie das globale Studienteam waren verblindet. <p>Durchführung der Zuteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Behandlungszuweisung konnte telefonisch erfolgen und musste innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 von Zyklus 1 stattgefunden haben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> Die Aufnahme der Studienteilnehmer:innen erfolgte nach Land und Studienzentrum. Die Wahl der platinhaltigen Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) erfolgte durch den Prüfarzt/die Prüfarztin. Aufteilung der Patient:innen in den jeweiligen Studienarm durch ein IxRS-System.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet. b) nicht verblindet. c) verblindet im Falle der Sensitivitätsanalysen zu PFS sowie nicht verblindet</p> <p>Alle radiologischen Scans für alle Patient:innen (einschließlich solchen bei ungeplanten Untersuchungen oder außerhalb von Untersuchungsfenstern) wurden mittels BICR beurteilt. Alle bildgebenden Scans wurden durch 2 unabhängige Radiolog:innen anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) begutachtet und bei Bedarf entschieden. Die unabhängigen Gutachter waren der Behandlung gegenüber verblindet.</p> <p>Wirksamkeitsbewertungen für PFS, ORR, DoR, DCR und Depth of Response wurden von AstraZeneca anhand der RECIST (Version 1.1)-Beurteilung durch den/die Prüfarzt/Prüfarztin abgeleitet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	In beiden Interventionsarmen wurde Osimertinib in Tablettenform einmal täglich oral gegeben.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS: Alle randomisierten Patient:innen. • Sicherheits-Analyseset (SAS): Alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. • cFAS: Untergruppe des FAS. Beinhaltet alle Patient:innen, die einen Hirnscan in der Screening-/Baseline-Phase erhalten haben, ihren Scan zur ZNS BICR-Begutachtung gesendet haben und bei denen durch dieses Gutachten eine nicht-messbare und/oder messbare Hirnerkrankung bzw. mindestens eine nicht-messbare und/oder eine messbare Hirnläsion bei Baseline festgestellt wurde. • PK-Analyseset (PAS): Alle Patient:innen des SAS/ Time to deterioration (Zeit bis zur Verschlechterung), die mindestens eine messbare PK-Konzentration ohne jegliche die PK beeinflussende Protokollabweichung haben, unterstützt durch relevantes Datum und Zeit der Probe; und für jedes Mal, dass eine PK-Probe entnommen wurde, sind die Dosierungsdaten für diesen Tag und für Proben, die nach mehrfacher Dosisnahme genommen wurden, die Dosierungsdaten für den Tag vor Probenstag, erforderlich. <p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels Log Rank-Test stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) für die Berechnung des p-Wertes und Bindungen werden mit der Efron-Methode korrigiert. ○ Ein Cox-Proportional-Hazards-Modell, das nur die Behandlung und den/die Stratifikationsfaktor(en) enthält, wird zur Schätzung der PFS-HR verwendet. ○ Schätzungen des HR und KI werden direkt aus U und V Statistik erhalten. ○ Es werden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe dargestellt. ○ Behandlungseffekt HR und 2-seitiges 95% KI werden in einem Forest-Plot dargestellt. ○ PFS wurde weiterhin durch Sensitivitätsanalysen untersucht (Randomization bias, Quantitative Interaction, Ascertainment bias, Evaluation-time bias, Attrition bias, Einfluss von COVID-19 Todesfällen). <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels Log Rank-Test stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) für die Berechnung des p-Wertes Bindungen werden mit der Efron-Methode korrigiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzungen des HR und KI werden direkt aus U und V Statistik erhalten. ○ Es werden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe dargestellt. ○ Es wurde auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um mögliche Auswirkungen der Zensierung von Todesfällen aufgrund von COVID-19 auf das OS zu bewerten. <ul style="list-style-type: none"> • ORR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels logistischer Regression stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal). ○ Die Ergebnisse werden als OR mit 95% KI und 2-seitigem p-Wert dargestellt. • DoR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Deskriptive Daten für die Dauer des Ansprechens. ○ Grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven. • DCR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels logistischer Regression stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal). ○ Die Ergebnisse werden als OR mit 95% KI und 2-seitigem p-Wert dargestellt. • Depth of Response: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Deskriptive Statistik und Darstellung als Wasserfall Plot. ○ Darstellung als randomisierte Behandlungsgruppen. ○ ANCOVA Model mit Kovarianten für Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal), Tumorgröße zu Baseline und Zeit vom Baseline-Scan bis zur Randomisierung. • PFS2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels Log Rank-Test stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) für die Berechnung des p-Wertes und Bindungen werden mit der Efron-Methode korrigiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzungen des HR und KI werden direkt aus U und V Statistik erhalten. ○ Es werden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe dargestellt. <ul style="list-style-type: none"> • TFST: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels Log Rank-Test stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) für die Berechnung des p-Wertes und der Efron-Methode für den Umgang mit Bindungen. ○ Schätzungen des HR und KI werden direkt aus U und V Statistik erhalten. ○ Es werden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe dargestellt. • TSST: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Analyse mittels Log Rank-Test stratifiziert nach Ethnie (chinesisch/asiatisch vs. nicht-chinesisch/-asiatisch vs. nicht-asiatisch), WHO PS (0 vs. 1) und Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) für die Berechnung des p-Wertes und der Efron-Methode für den Umgang mit Bindungen. ○ Schätzungen des HR und KI werden direkt aus U und V Statistik erhalten. ○ Es werden Kaplan-Meier-Kurven pro Behandlungsgruppe dargestellt. • Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse auf Basis der FAS-Population. ○ Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (MMRM) der Veränderung gegenüber Baseline für die primären Symptom- und Funktionsscores. ○ Es werden adjustierte Mittelwertschätzungen pro Behandlungsgruppe und korrespondierende 95%-KI zusammen mit einer geschätzten Behandlungsdifferenz angegeben. ○ Der within-subject-Fehler wird mittels unstrukturierter Kovarianzmatrix berechnet und die Kenward-Roger-Annäherung zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. ○ Für die Veränderung von Baseline, Zeit bis zur Verschlechterung, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung, Symptom-Verbesserungsrate und Regeleinhaltung werden deskriptive Statistiken und Line-Plots für die primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Symptom-Scores nach Untersuchungen zusammen mit der Veränderung von Baseline dargestellt. Für jede PRO Subskala oder jedes einzelne Element werden Kaplan-Meier-Kurven für TTD pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die TTD und TTDD wird zusätzlich als Sensitivitätsanalyse für jede PRO-Subskala oder einzelnes Item analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PRO-CTCAE und PGIS Daten wurden mittels Zusammenfassungen und deskriptiven Statistiken dargestellt. ○ EQ-5D Index-Score und die Veränderung von Baseline bei jeder geplanten Untersuchung wurden pro Behandlungsarm dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>PFS wurde durch die folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (chinesisch/asiatisch, nicht-chinesisch/asiatisch, nicht-asiatisch) • Alter bei Screening (<65 Jahre, ≥65 Jahre) • Methode der Gewebetestung (zentral vs. lokal) • Raucherstatus • EGFR-Mutation (Exon 19del oder L858R) • EGFR-Mutationsstatus mittels ctDNA (positiv, negativ, fehlend) • Im Zentrallabor bestätigte EGFR-Mutation (positiv, negativ, fehlend) • WHO PS (0, 1) • ZNS-Status bei Baseline (ja, nein) • Durch Zentrallabor bestätigte EGFR-Mutation (zentral bestätigtes Gewebe, ctDNA EGFR-positives Ergebnis, keine zentrale Bestätigung) <p>Die Subgruppenanalysen wurden mittels Vergleichs des PFS zwischen den Behandlungen durch ein Cox-Proportional Hazards Model sowie einen stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt.</p> <p>Für alle oben aufgeführten Subgruppen werden das HR und die 95%-KI anhand eines einzigen Cox Proportional-Hazard-Modell berechnet, das einen Wert für die Behandlung, die Subgruppen Kovariante und den und Subgruppe*Behandlung-Interaktion beinhaltet. Bindungen werden mit der Efron-Methode korrigiert.</p> <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZNS PFS mittels ZNS BICR Bewertung • ZNS-Läsionen bei RECIST-Progression • ZNS ORR mittels ZNS BICR Bewertung • ZNS BICR Bewertung-Grund für ZNS-Progression • ZNS DoR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ZNS DCR Beste prozentuale Veränderung der ZNS-Tumorgröße ZNS-PFS mittels BICR bei FAS-Patient:innen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Osimertinib + Chemo: n=279 Kontrolle (Osimertinib): n=278 b) Osimertinib + Chemo: n=276 Kontrolle (Osimertinib): n=275 c) Osimertinib + Chemo: n=279 Kontrolle (Osimertinib): n=278
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Datenschnitt DCO 03.04.2023 A) Osimertinib + Chemo (n=279) <ul style="list-style-type: none"> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=3 Behandlungsabbruch (DCO 03.04.2023)^a: n=122 <ul style="list-style-type: none"> Patient:innenentscheidung (n=8) Unerwünschtes Ereignis (n=30) Schwerwiegende Protokollverletzung (n=0) Fehlen von therapeutischem Ansprechen (n=0) Gesundheitszustand verbessert/Patient:in geheilt (n=0) Studienspezifische Abbruchkriterien (n=2) Patient:in unauffindbar (n=0) Krankheitsprogression (n=68) <ul style="list-style-type: none"> Objektive Progression nach RECIST (Version 1.1) (n=47) Subjektive Progression (n=21) Andere (n=14) B) Kontrolle (Osimertinib) (n=278) <ul style="list-style-type: none"> Randomisiert, aber nicht behandelt: n=3 Behandlungsabbruch (03.04.2023)^a: n=152 <ul style="list-style-type: none"> Patient:innenentscheidung (n=6) Unerwünschtes Ereignis (n=17) Schwerwiegende Protokollverletzung (n=0) Fehlen von therapeutischem Ansprechen (n=2) Gesundheitszustand verbessert/Patient:in geheilt (n=0) Studienspezifische Abbruchkriterien (n=1) Patient:in unauffindbar (n=0) Krankheitsprogression (n=118) <ul style="list-style-type: none"> Objektive Progression nach RECIST (Version 1.1) (n=85) Subjektive Progression (n=33) Andere (n=8)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 15.05.2020 Ende der Studienaufnahme: 30.11.2021 Behandlung/Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung: Letzte Visite der letzten Patient:in: nicht zutreffend, da Studie laufend • Nachbeobachtung: Bis zur Krankheitsprogression, Tod, Entzug der Einverständniserklärung oder finaler OS-Analyse.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die FLAURA-2 Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
a: Ein/e Patient:in wurde in den Behandlungsarm Osimertinib + Chemo randomisiert, erhielt jedoch nur Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Studienprotokoll (7); Studienbericht (8); Statistischer Analyseplan (9)		

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

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

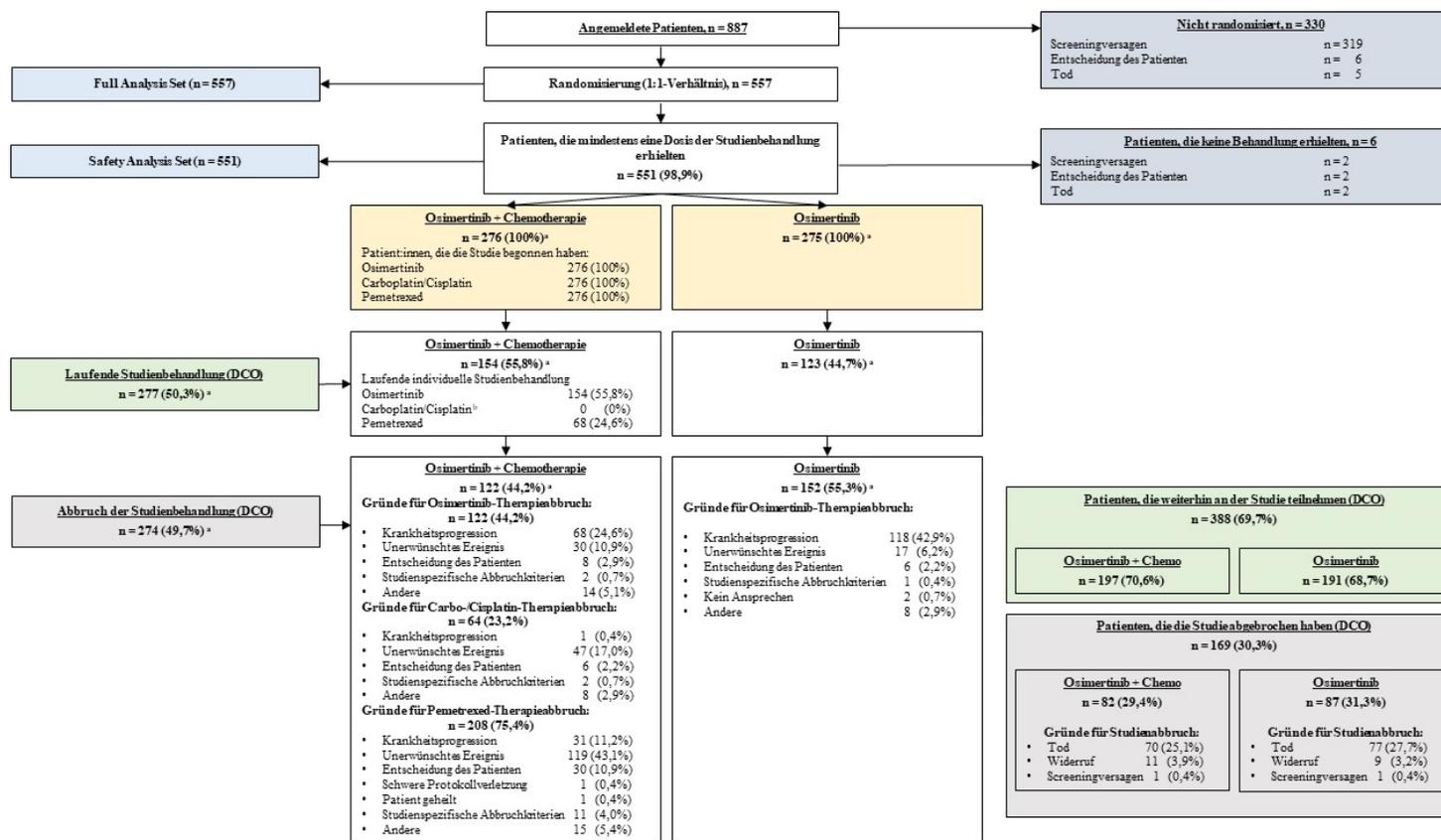


Abbildung 4-46: Patientenfluss der Studie FLAURA-2 für den Datenschnitt 03.04.2023.

a: Prozentuale Angaben basieren auf SAS. Für ein/e Patient:in erfolgte die Randomisierung in den Osimertinib + Chemo-Arm, erhielt jedoch nur eine Behandlung mit Osimertinib.

b: Eine platinhaltige Behandlung sollte maximal für vier Zyklen erfolgen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (9)

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 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie FLAURA-2

Studie: FLAURA-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR (8)	A
CSP (7)	B
SAP (9)	C
Studienpublikation (58-60)	D
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, D

Es handelt sich um eine randomisierte, aktivkontrollierte, Open-Label 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, C

Die Randomisierung erfolgte durch IVRS oder IWRS in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Osimertinib mit Chemo und Osimertinib.

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, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen war im Rahmen der Studie nicht zulässig. Vor der Randomisierung entschied der Prüfarzt, welches Chemotherapieschema (Carboplatin/Pemetrexed oder Cisplatin/Pemetrexed) die Patient:innen erhalten würden, wenn sie in den Osimertinib + Chemo-Arm randomisiert werden würden. Patienten, die Pemetrexed/Cisplatin oder Pemetrexed/Carboplatin mit Osimertinib erhalten haben und die Cisplatin allein oder Carboplatin allein abgesetzt haben, konnten nach Ermessen des Prüfers auf den alternativen platinhaltigen Wirkstoff in Kombination mit Pemetrexed und Osimertinib für die verbleibenden Zyklen der Platin-Doubletten-Therapiezyklen, bis zu maximal 4 Zyklen, umgestellt werden.

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, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Um eine unangemessene Belastung der Patient:innen zu vermeiden, wurden Prüfarzt:innen und Patient:innen nicht über die Studienbehandlung verblindet. Obwohl es sich bei der FLAURA2-Studie um eine Open-Label-Studie handelt, war der Sponsor hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und hatte während der Studie keinen Zugang zu aggregierten Auswertungen nach Behandlungsgruppen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Um eine unangemessene Belastung der Patient:innen zu vermeiden, wurden Prüfer:innen und Patient:innen nicht über die Studienbehandlung verblindet. Obwohl es sich bei der FLAURA2-Studie um eine Open-Label-Studie handelt, war der Sponsor hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und hatte während der Studie keinen Zugang zu aggregierten Auswertungen nach Behandlungsgruppen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A, D

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, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie Flaura-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Die Randomisierung erfolgte über ein IVRS/IWRS im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Bei der Studie FLAURA-2 waren einzig der Sponsor und das globale Studienteam, jedoch nicht die Prüfer:innen und Patient:innen 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 demzufolge als niedrig eingeschätzt.

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, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüffärzt:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, D

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

A, D

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

A, B, C, D

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunktes Gesamtüberleben irrelevant. 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: PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfarzt:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, B, C, D

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

A, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt PFS wurde objektiv erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). 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: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfer:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, B, C

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

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfer:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, B, C

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

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfärzt:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, B, C

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

A, B, C

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

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: PGIS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfärzt:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet.

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

A, B, C

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

A, B, C

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:

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie. Prüfer:innen und Personal waren nicht verblindet. Der Sponsor und das globale Studienteam waren verblindet..

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

A, B, C

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

A, B, C

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

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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

A, B, C, D

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label Studie.

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Unter Einbeziehung aller aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial für die unerwünschten Ereignisse als hoch bewertet.

Endpunkt: PRO-CTCAE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine Open-Label.

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

A, B, C

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

A, B, C

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

Bei der Studie FLAURA-2 handelt es sich um eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung der Studientherapie. Der Fragebogen wurde von den Patient:innen selbstständig ausgefüllt. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann aufgrund der Erhebungsart des Endpunkts somit nicht ausgeschlossen werden. Die Analyse basierte auf dem FAS. Alle Ergebnisse wurden ausführlich dargestellt; Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor. Unter Einbeziehung aller oben angeführten Aspekte wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

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:
