

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren
Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19
oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R)
aufweisen und deren Erkrankung während oder nach
einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht
fortgeschritten ist*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	74
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	92
4.3.1.3.2 Morbidität: PFS – RCT	101

4.3.1.3.3	Morbidität: EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – RCT	105
4.3.1.3.3.1	Rücklaufquoten.....	107
4.3.1.3.3.2	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.....	109
4.3.1.3.4	Morbidität: EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen – RCT	120
4.3.1.3.4.1	Rücklaufquoten.....	122
4.3.1.3.4.2	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.....	125
4.3.1.3.5	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT	138
4.3.1.3.5.1	Rücklaufquoten.....	140
4.3.1.3.5.2	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.....	142
4.3.1.3.6	Morbidität: PGIS – RCT	144
4.3.1.3.6.1	Rücklaufquoten.....	146
4.3.1.3.6.2	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.....	147
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen – RCT.....	149
4.3.1.3.7.1	Rücklaufquoten.....	151
4.3.1.3.7.2	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.....	151
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	159
4.3.1.3.8.1	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	162
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	166
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm.....	168
4.3.1.3.8.4	SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm	169
4.3.1.3.8.5	UE von besonderem Interesse	170
4.3.1.3.8.6	Therapieabbruch aufgrund von UE	173
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT.....	175
4.3.1.3.9.1	Geschlecht	186
4.3.1.3.9.2	Alter bei Screening	187
4.3.1.3.9.3	Raucherstatus	190
4.3.1.3.9.4	Vorangegangene Chemoradiotherapie	191
4.3.1.3.9.5	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	192
4.3.1.3.9.6	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	193
4.3.1.3.9.7	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe.....	194
4.3.1.3.9.8	Abstammung.....	195
4.3.1.3.9.9	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	197
4.3.1.3.9.10	Region.....	198
4.3.1.3.9.11	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie	199
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	201
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	202
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	202
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	202
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	202
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	203
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	203
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	205

4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	205
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	205
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	205
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	206
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	208
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	208
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	208
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	210
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	210
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	211
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	211
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	214
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	220
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	221
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	221
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	221
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	221
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	221
4.6	Referenzliste.....	223
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		229
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		234
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		237
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		238
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		332
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		376

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie LAURA	24
Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	33
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie LAURA	45
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Studie LAURA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben	95
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-18: Antikrebstherapien nach Beendigung der Studienmedikation (FAS).....	98
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt PFS	101
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen.....	105

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-24: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-25: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen ...	120
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden ...	125
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS.....	138
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt PGIS	144
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt PGIS – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen	149
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse	159
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen im Osimertinib-Arm bzw. bei $\geq 10\%$ der Patientinnen im Placebo-Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	178
Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie LAURA.....	179
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geschlecht“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-55 Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Raucherstatus“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorangegangene Chemoradiotherapie“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	192
Tabelle 4-59: 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.	193

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Zugehörigkeit zur China-Kohorte“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	203
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	204
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	206
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	206
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	207
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	207
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	209
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie LAURA	215
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	220
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAURA (D5160C00048).....	332

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAURA.....	377
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Husten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in Armen oder Schultern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Einnahme von Schmerzmitteln aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 15 Punkte) für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 1 Punkt auf der Skala) für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	158
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie LAURA zum Datenschnitt vom 05. Januar 2024.	374

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AMice	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Varianzanalyse)
AST	Aspartataminotransferase
AUC _{ss}	Area under Curve im Steady-State
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body Mass Index
BoR	Best overall Response (bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best-Supportive-Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCRT	Concurrent chemoradiotherapy (simultane Chemoradiotherapie)
CCTR	Cochrane Controlled Trials Register
CDx	Companion diagnostic
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CL _{ss/f}	Scheinbare Gesamtkörper-Clearance im Steady-State
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CLQTS	Congenital Long QT Syndrome (angeborenes langes QT-Syndrom)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form
CRT	Chemoradiotherapie
C _{ss,max}	Maximale Plasmakonzentration im Steady-State
C _{ss,min}	Minimale Plasmakonzentration im Steady-State
CSP	Clinical Study Protocol (klinisches Studienprotokoll)

Abkürzung	Bedeutung
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
cT4	klinische (clinical) Tumorausbreitung im Stadium IV
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
ctDNA	Circulating tumour DNA (zirkulierende Tumor-DNS)
CYP	Cytochrom P450
d.h.	das heißt
DCO	Data Cut-Off (Datenschnitt)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
eCRF	Electronic Case Report Form
EFR	Evaluable for Response
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFRm	EGFR-Mutation/-mutiert
einschl.	einschließlich
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30/LC13	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30/Lung Cancer 13
EPAR	European Public Assessment Report
ePRO	electronic reported PRO
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)

Abkürzung	Bedeutung
et al.	et alii/aliae/alia (und andere)
etc.	et cetera
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT-Nummer	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Nummer
Ex19del	Exon-19-Deletion
FAS	Full Analysis Set
FDA	(US) Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixed and Paraffin embedded
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
ggf.	gegebenenfalls
GHS	General Health Status (Allgemeiner Gesundheitszustand)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Gy	Gray
HBc	Hepatitis-B-Virus Core Antigen
HBeAG	Hepatitis-B-Virus e-Antigen
HbsAg	Hepatitis-B-Virus Surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienzvirus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICH	International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	inklusive

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit (internationale Einheit)
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
IxRS	Interactive Voice oder Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
L	Liter
LC	Lung Cancer
LS-Mean	Least Squares Mean
L858R	Aminosäuresubstitution an Position 858 im Exon 21 des EGFR, von einem Leucin zu einem Arginin
LH	Luteinisierendes Hormon
LLN	Lower Limit of Normal (untere Grenze des Normbereichs)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymal-to-epithelial transition-Gen
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
min	Minute
Min	Minimum
mind.	mindestens
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Mixed Effect Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messwerte)

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
msec.	Millisekunde
MTP	multiple Testverfahren (multiple test procedure)
MW	Mittelwert
n	Anzahl an Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl an Patient:innen der Grundgesamtheit
NA	not applicable (nicht anwendbar)
NC	not calculable (nicht berechenbar)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	National Clinical Trial-Nummer
NE	not estimable (nicht schätzbar)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTL	Non-Target Lesion (nicht-Zielläsion)
o.g.	oben genannten
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Fortschreiten der Erkrankung)
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PFS2	Second Progression-free survival (Zeit bis zum zweiten Progress)
PGIS	Patient's Global Impression of Symptom Severity
P-gp	P-Glycoprotein
PK	Pharmakokinetik
p.o.	per os
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QD	quaque die (einmal täglich)

Abkürzung	Bedeutung
QoL	Quality of Life
QTc	Corrected QT (frequenzkorrigierte QT)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REML	Restricted Maximum-Likelihood
RKI	Robert Koch-Institut
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SAS	Safety Analysis Set
SCRT	Sequential chemoradiotherapy (sequenzielle Chemoradiotherapie)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SD	Stable Disease
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SUESI	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
T790M	Aminosäuresubstitution an Position 790 im Exon 20 des EGFR, von einem Threonin zu einem Methionin
TdP	Torsades de Pointes
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TFST	Time to first subsequent therapy (Zeit bis zur ersten Folgetherapie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TL	Target Lesion (Zielläsion)
TSST	Time to second subsequent therapy (Zeit bis zur zweiten Folgetherapie)
TTD	Time to treatment discontinuation (Zeit bis zum Behandlungsabbruch)

Abkürzung	Bedeutung
TTDM	Time to death or distant metastases (Zeit bis zum Tod oder zur Fernmetastase)
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normbereichs)
USA	United States of America
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (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 (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.

Des Weiteren erfolgt nachfolgend die Nutzung der Bezeichnungen „Chemoradiotherapie (CRT)“ anstelle von „Radiochemotherapie“, „platinhaltig“ anstelle von „platinbasiert“ sowie „Chemoradiotherapie“ anstelle von „definitiver Chemoradiotherapie“, da diese jeweils gleichbedeutend sind.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Osimertinib ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC), deren Tumoren Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist.

Zielsetzung des vorliegenden Dokuments ist die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Osimertinib im o.g. Anwendungsgebiet im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Patientenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 (Ex19del) oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten ist.

Intervention

Osimertinib in der Monotherapie wird gemäß European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation oral einmal täglich mit einer Dosis von 80 mg verabreicht.

Vergleichstherapie

Die zVT wurde im Beratungsgespräch (2023-B-108) am 28.06.2023 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt. Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

Teilpopulation 1

Durvalumab stellt die zVT für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC dar, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Teilpopulation 2

Best-Supportive-Care (BSC) stellt die zVT für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC dar, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

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 Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ) C30 - Symptomskalen
- EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (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)

Datenquellen

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzen vorliegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzen vorliegen.

Nachfolgend werden jedoch die Daten zur pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Ein Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Studie LAURA nicht abgeleitet.

Studie LAURA

Bei der pivotalen Studie LAURA handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III, bei der erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit EGFR-Mutationen (Ex19del und L858R) eingeschlossen wurden, deren Erkrankung während oder nach einer vorangegangenen, platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten war. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers liegt der primäre PFS-Datenschnitt (55,6% Datenreife) inklusive der Ergebnisse zum Endpunkt OS (19,9% Datenreife) sowie allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vom 05.01.2024 vor.

Aktuell ist im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zielgerichtete Behandlungsoption gegen aktivierende EGFR-Mutationen verfügbar. Nach Therapie mit einer alleinigen CRT ist das Risiko hoch, bereits innerhalb des ersten Jahres einen Progress zu erleiden. Kommt es nach der CRT zu einem Fortschreiten der Erkrankung, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben. Vor allem Patient:innen mit einer aktivierenden EGFR-Mutation sind besonders vulnerabel, Hirnmetastasen zu entwickeln und somit einen Progress zu erleiden. Somit bleibt ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patient:innen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Mit Osimertinib steht nun eine zielgerichtete und hochwirksame Therapie für Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Dies zeigt sich insbesondere anhand des PFS der Patient:innen in der Studie LAURA (siehe Tabelle 4-1 sowie Abschnitt 4.3.1.3).

Angaben zur Methodik der Studie LAURA

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 LAURA beschrieben (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial sowie mögliche weitere Verzerrungsaspekte werden gemäß den Vorgaben des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Studien- und Endpunktebene unter Berücksichtigung der Informationen aus dem statistischen Analyseplan (SAP), dem Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP) und dem Studienbericht (clinical study report, CSR) zur Studie LAURA bewertet (Anhang 4-F).

Die Erhebungsinstrumente der patientenrelevanten Endpunkte (PFS, OS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS sowie Sicherheit) sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 05.01.2024 sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall (KI) mittels U- und V-Statistiken aus der Log-Rank-Teststatistik berechnet. Die Ableitung des p-Wertes erfolgte für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß Interactive Voice Response System (IVRS)-Daten. Die Ableitung des p-Wertes für die Analyse der Sicherheitsdaten erfolgte mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode, das zugehörige 95%-KI basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-KI und dem entsprechenden p-Wert angegeben. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation (Full Analysis Set-Population; FAS-Population) erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. 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 4.3.1.3.9).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) sowie Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) wird aufgrund fehlender Evidenz kein Zusatznutzen beansprucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse der pivotalen Studie LAURA präsentiert.

Einordnung der Ergebnisse der pivotalen Studie LAURA

Die Ergebnisse der Studie LAURA werden anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit präsentiert. Die Studie LAURA ist eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Zulassungsstudie und entspricht nach der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5. Kapitel, § 5 Absatz 6) der Evidenzstufe Ib und damit der höchsten Evidenzstufe für eine klinische Studie.

Die im Dossier dargestellte Gesamtpopulation der Studie LAURA kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

In Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation und Sicherheitspopulation (Safety Analysis Set-Population; SAS-Population) der Studie LAURA zusammengefasst.

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

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
Mortalität					
Gesamt- überleben (OS)	28/143 (19,6)	53,95 [46,49; NE]	15/73 (20,5)	NE [42,05; NE]	0,81 [0,42; 1,56] 0,530
Morbidität					
Progressions- freies Überleben (PFS)	57/143 (39,9)	39,13 [31,51; NE]	63/73 (86,3)	5,55 [3,71; 7,43]	0,16 [0,10; 0,24] <0,001
EORTC QLQ- C30 Symptom- skalen ^e					
Fatigue	102/143 (71,3)	1,8 [1,0; 3,6]	41/73 (56,2)	5,3 [1,9; 11,1]	1,42 [1,01; 2,00] 0,0454
Diarrhö	95/143 (66,4)	3,7 [3,6; 5,6]	33/73 (45,2)	10,5 [7,4; 18,8]	1,79 [1,25; 2,57] 0,0016

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
EORTC QLQ- LC13 Symptom- skalen ^e					
Dyspnoe	110/143 (76,9)	1,1 [0,9; 1,3]	48/73 (65,8)	1,9 [0,8; 6,4]	1,43 [1,04; 1,98] 0,0301
EQ-5D VAS	72/143 (50,3)	9,2 [5,5; 33,1]	27/73 (37,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,87; 2,02] 0,1878
PGIS	73/143 (51,0)	11,0 [3,8; 25,8]	51/73 (69,9)	3,7 [2,0; 5,6]	0,57 [0,38; 0,84] 0,0046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ- C30 Funktions- skalen ^e	In den einzelnen Funktionsskalen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.				
Sicherheit					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	50/143 (35,0)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3)	NE [NE; NE]	1,98 [1,11; 3,54] 0,0206
Schwer- wiegende UE (SUE)	55/143 (38,5)	38,1 [30,4; NE]	11/73 (15,1)	NE [NE; NE]	1,83 [1,05; 3,17] 0,0316
Therapie- abbruch aufgrund von UE	18/143 (12,6)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5)	NE [NE; NE]	1,60 [0,61; 4,19] 0,3382
UE von besonderem Interesse ^e	SUE: Strahlenpneumonitis				
	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,73 [1,004; 7,43] 0,0490
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse).					
a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.					
b: Anzahl analysierter Patient:innen.					
c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet.					
d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Das jeweilige verwendete statistische Modell ist den Operationalisierungstabellen in Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.					
e: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären PFS-Analyse betrug die Datenreife für das Gesamtüberleben 19,9%. Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (53,95 Monate [46,49; NE]). Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19,6% der Patient:innen im Vergleich zu 20,5% der Patient:innen des Placebo-Arms verstorben. Das Risiko, zu versterben, wurde unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm um 19% reduziert, der numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,81 [0,42; 1,56]; p=0,530).

Morbidität

PFS

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu Placebo um fast 3 Jahre verlängert werden. Im Osimertinib-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 39,13 Monate, im Placebo-Arm hingegen belief sich dieses auf nur 5,55 Monate. Somit konnte das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 84% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,16 [0,10; 0,24]; p<0,001).

Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit von Osimertinib in der vorliegenden Indikation lassen sich durch den Endpunkt PFS im Zentralnervensystem (ZNS) (beurteilt durch einen Neuroradiologen (Blinded Independent Central Review, (BICR))) bestätigen. So ließ sich das Risiko, einen Progress im ZNS zu entwickeln oder zu versterben, unter der Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant um 83% reduzieren (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,32]; p<0,001).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig in den Items Fatigue (HR [95%-KI]: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,0454) und Diarrhö (HR [95%-KI]: 1,79 [1,25; 2,57]; p=0,0016) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms. Jedoch ist die Ausprägung des Effekts bei Fatigue nur geringfügig. Das Item Diarrhö ist eine unter der Behandlung mit Osimertinib bekannte Nebenwirkung, die im Allgemeinen gut zu behandeln ist. In allen anderen Symptomskalen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig für das Item Dyspnoe ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms (HR [95%-KI]: 1,43 [1,04; 1,98]; p=0,0301). Auch dieser ist in der Ausprägung nur geringfügig.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich über den gesamten Auswertungszeitraum kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

PGIS

Für den Endpunkt PGIS, bei dem die Patient:innen eigenständig ihre Krebs-Symptomatik insgesamt einschätzen, zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Osimertinib. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses bei Patient:innen im Osimertinib-Arm betrug 11,0 Monate im Vergleich zu 3,7 Monaten bei Patient:innen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84]; $p=0,0046$).

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen die Ergebnisse der Studie LAURA zum PFS eine nachhaltige und bislang nicht erreichte Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patient:innen. Die durch Osimertinib erreichte, beträchtliche Reduktion des Progressionsrisikos ist für die Patient:innen nach der Durchführung der CRT in kurativer Intention von höchster therapeutischer Relevanz und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar. Dies wird unterstützt durch die Befragung der Patient:innen selbst im Rahmen des PGIS, der ebenfalls eine deutliche Verzögerung der allgemeinen krebsbedingten Symptomverschlechterung zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich über den gesamten Auswertungszeitraum in keiner der fünf Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch die allgemeine Lebensqualität/der globale Gesundheitszustand zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** treten durch die Behandlung mit Osimertinib keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Funktionsskalen auf.

Sicherheit

Im Osimertinib-Arm traten schwere UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 mit 35,0% der Patient:innen häufiger auf als im Placebo-Arm (12,3% der Patient:innen). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,98 [1,11; 3,54]; $p=0,0206$). Ebenfalls wurden SUE im Osimertinib-Arm mit 38,5% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Placebo-Arm mit 15,1% der Patient:innen. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,83 [1,05; 3,17]; $p=0,0316$). Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,60 [0,61; 4,19]; $p=0,3382$).

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse (UESI) zeigte sich nur für das SUE von besonderem Interesse (SUESI) Strahlenpneumonitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,73 [1,004; 7,43]; $p=0,0490$).

Die Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten differenziert vor dem Hintergrund des durch den Wirkstoff eindeutig erzielten, klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Für die Nutzendimension **Sicherheit** zeigt sich, dass Osimertinib in der Studie LAURA insgesamt von dem größten Teil der Patient:innen gut toleriert wurde. Die Sicherheitsdaten der Studie stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Im Regelfall können zudem UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, gut behandelt werden. Dies wird unterstützt durch die Studienergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen, die zeigen, dass eine Behandlung mit Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ein Zusatznutzen wird aufgrund fehlender Evidenz für die Teilpopulationen 1 und 2 nicht beansprucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie LAURA in den Kontext des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes eingeordnet.

Es besteht ein bislang hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Behandlungsalternativen, speziell bei Vorliegen einer EGFR-Mutation. Dieser kann, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels Osimertinib adressiert werden. Die Behandlung mit Osimertinib zeigte in der Studie LAURA bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes eine erhebliche Reduktion des Progressionsrisikos inklusive des Auftretens von ZNS-Metastasen für die Gesamtpopulation gegenüber einer Behandlung mit Placebo (im Sinne von BSC), welches sich bei aktuell noch geringer Datenreife schon in einem Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Osimertinib widerspiegelt. Ein langes progressionsfreies Überleben nach Durchführung einer kurativ intendierten CRT unter Erhaltung des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Durch die Therapie mit Osimertinib treten neben Diarrhö, einer bekannten Nebenwirkung von Osimertinib, keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionsskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf, die im Ausmaß mehr als geringfügig sind. Anhand der EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustands gezeigt werden. Dahingegen zeigt sich anhand des PGIS eine deutliche Verzögerung der krebspezifischen Symptomlast unter der Behandlung mit Osimertinib. Die Daten zur Sicherheit bestätigen zudem das bekannte Sicherheitsprofil von Osimertinib, das mit einer für eine onkologische Therapie guten Verträglichkeit einhergeht.

Schlussfolgernd wird ersichtlich, dass Osimertinib vor dem Hintergrund einer deutlichen Verzögerung oder gar Verhinderung der Krankheitsprogression bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine bedeutsame, hochwirksame und zielgerichtete neue Behandlungsoption für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Osimertinib (TAGRISSO®) als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist (1).

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

Patientenpopulation

Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Ex19del oder L858R aufweisen und deren Erkrankung während oder nach einer platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten ist (1).

Intervention

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

Vergleichstherapie

Die zVT wurde im Beratungsgespräch (2023-B-108) am 28.06.2023 vom G-BA festgelegt (2). Ausgehend von der jeweils definierten zVT lassen sich zwei Teilpopulationen innerhalb der Zielpopulation ableiten:

Teilpopulation 1

Durvalumab stellt die zVT für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC dar, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

Teilpopulation 2

BSC stellt die zVT für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC dar, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren.

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

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib soll anhand von RCT bewertet werden, die mittels einer systematischen Literaturrecherche bzw. Studienregistersuche identifiziert werden sollen (siehe Abschnitt 4.2.2). Zudem soll die methodische Qualität der RCT-Studien anhand des Verzerrungspotenzials beurteilt werden (siehe Anhang 4-F).

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
Studien-population	Teilpopulation 1 Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimieren Teilpopulation 2 Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem (Stadium III) NSCLC, deren Tumoren EGFR-Mutationen als Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) aufweisen, deren Erkrankung nach einer definitiven platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist und deren Tumoren PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen exprimieren	Studienpopulationen, die nicht anhand der Definitionen der Teilpopulationen identifiziert werden können
Intervention	Osimertinib 80 mg einmal täglich in Tablettenform gemäß Fachinformation ^b	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosis- oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vergleichs- therapie	Teilpopulation 1 Durvalumab Teilpopulation 2 BSC ^c	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	RCT	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar
Publikations- typ^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.	- Reviews - Nachrichtenartikel - Meeting-Abstracts oder -Poster zu Studien, zu denen bereits Vollpublikationen vorliegen - Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse - In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden.
Sprache	Englisch, Deutsch	Andere Sprachen als Englisch oder Deutsch

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.

b: Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.

c: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 18.11.2024 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 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für MEDLINE und EMBASE erfolgte darüber hinaus eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filters (3). In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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 Weltgesundheitsbehörde (World Health Organization, WHO) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (Suchzeitpunkt: jeweils 19.11.2024), dem Suchportal für klinische Daten der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (Suchzeitpunkt: 25.11.2024) sowie dem Suchportal des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.11.2024). 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.

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 Sozialgesetzbuch (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: 26.11.2024). 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.

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

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 LAURA erfolgte auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F). Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR miteinander verglichen (4-6).

Die verwendeten Methoden zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials richten sich nach den Vorgaben von G-BA und IQWiG (7, 8). 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.

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen. Da die Ergebnisse der pivotalen Studie LAURA jedoch aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen, werden diese im vorliegenden Dossier präsentiert.

Informationen zum Design und der Methodik wurden aus dem CSP, dem SAP und dem CSR entnommen (4-6). 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 05.01.2024 in Anhang 4-E hinterlegt.

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.

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen. Da die Ergebnisse der pivotalen Studie LAURA jedoch aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen, werden diese im vorliegenden Dossier präsentiert.

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Parameter, Kategorien und statistische Maße der Patientencharakteristika der pivotalen Studie LAURA dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der Studie LAURA

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
Demografische Angaben	
Alter (Jahre)	MW (SD), Median (Min, Max)
Altersgruppe (Jahre)	n (%)
<50	
≥50 bis <65	
≥65 bis <75	
≥75	
Geschlecht	n (%)
Männlich	
Weiblich	
Abstammung	n (%)
Inodamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	
Asiatisch	
Weiß	
Andere	
Ethnizität	n (%)
Hispanisch oder Latino	
Nicht hispanisch oder Latino	
Raucherstatus	n (%)
nie geraucht	
aktiver Raucher	
ehemaliger Raucher	
Body Mass Index (kg/m ²)	MW (SD), Median (Min, Max)
Krankheitscharakteristika	
Krankheitsstadium zu Baseline, UICC Edition 8	n (%)
IIIA	
IIIB	
IIIC	
Histologischer Typ	n (%)
Adenokarzinom	
Plattenepitheliales Karzinom	
Andere	
Allgemeine Klassifizierung der Erkrankung	n (%)
Metastasierend	
Lokal fortgeschritten	
Fehlend	

Parameter, Kategorie	Statistische Maße
WHO Performance Status 0 (normale Aktivität) 1 (eingeschränkte Aktivität)	n (%)
Tumorgröße der Zielläsion nach BICR (mm) <40 40 – 79 80 – 119 ≥120 Keine Zielläsionen	MW (SD), Median n (%)
Zeit von Diagnose nicht-operables Stadium III bis zur Randomisierung (Tage)	MW (SD), Median (Min, Max)
Ansprechen auf vorangegangene CRT CR PR SD Progression Nicht auswertbar	n (%)
PET-Scan vor CRT durchgeführt Ja Nein	n (%)
Potenzielle prognostische Faktoren	
Vorangegangene CRT-Strategie CCRT SCRT	n (%)
EGFR-Mutationsstatus (Ex19Del oder L858R) beim Screening anhand eines zentralen cobas® ctDNA Plasma-Tests Positiv Negativ Unbekannt	n (%)
Gewebebasierter EGFR-Mutationsstatus (Ex19Del oder L858R) bei Screening Ex19Del positiv L858R positiv Fehlend	n (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Patientenrelevante Endpunkte

Anhand der Ergebnisse der Studie LAURA lässt sich die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Es werden im Folgenden die patientenrelevanten Endpunkte im Hinblick auf Operationalisierung und Validität dargestellt. 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 im Osimertinib-Arm bzw. bei mindestens 10% der Patient:innen im Placebo-Arm
- Schwere UE
 - gesamt
 - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
 - gesamt
 - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% 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)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie LAURA wurde der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache (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 (4, 5). 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 (7).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung und Validität

In der Studie LAURA wird das progressionsfreie Überleben bewertet durch ein BICR-Verfahren gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Kriterien (Version 1.1.), operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung 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 (d.h. Datum der Progression oder der Zensierung - Datum der Randomisierung + 1) (5).

Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse keinen Progress erlitten hatten und nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Bewertungsdatums nach ihrer letzten auswertbaren RECIST Version 1.1.-Bewertung zensiert. Wenn ein/e Patient:in jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr konsekutiven verpassten Visiten einen Progress erlitt oder verstarb, wurde der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST Version 1.1.-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert (Anmerkung: Eine nicht auswertbare Visite gilt nicht als versäumte Visite). Wenn ein/e Patient:in keine post-Baseline Bewertungen oder keine Daten zur Baseline aufwies, wurde der/die Patient:in an Tag 1 zensiert, es sei denn, der/die Patient:in verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline (16 Wochen plus 1 Woche erlaubt für späte Bewertungen, d.h. 119 Tage) (5).

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren und deren Bewertung anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1.) mittels BICR. 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 (9). 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 (10, 11). Durch dieses Vorgehen ist eine hinreichende Vergleichbarkeit der Zentren gewährleistet und die Krankheitsprogression objektiv bewertbar.

Patientenrelevanz

Neben dem OS wird von der EMA auch das PFS als geeigneter Endpunkt angesehen, um die Wirksamkeit zu bestimmen (12). 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, da das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik sowie einer Folgetherapie, für Patient:innen mit NSCLC von unmittelbar großer Relevanz ist (13).

Eine Reduktion des Progressionsrisikos ist für die Patient:innen nach der Durchführung der CRT in kurativer Intention von höchster therapeutischer Relevanz und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar. Das Ansprechen auf die CRT wird mittels Bildgebung überprüft (14). Im Gegensatz zur operativen Therapie, bei der die vollständige Resektion histologisch am Resektat überprüft werden kann, kann mit der bildgebenden Methodik eine komplette Eradikation der Tumorzellen nicht nachgewiesen werden. Das Ziel einer CRT ist jedoch, das gesamte detektierte Tumorgewebe mit einer für die Zellen letalen Dosis zu bestrahlen. Bildmorphologisch lässt sich zwar auch nach der Bestrahlung in den meisten Fällen weiterhin eine Raumforderung nachweisen, welche im besten Fall jedoch keine vitalen Tumorzellen mehr enthält und somit nur noch reaktiv verändertes Gewebe im Sinne einer Entzündungsreaktion und Narbenbildung entspricht. Bei einem Fortschreiten der Erkrankung wird daher von einem Progress gesprochen, da zumindest bildmorphologisch immer eine Raumforderung messbar war.

Kommt es nach der CRT zu einem Wiederauftreten/Fortschreiten der Erkrankung, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben.

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 zur allgemeinen Lebensqualität/Gesundheitszustand 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 die allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (4, 5). In der Studie LAURA 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 (4, 5). 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 durch Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome kann aus niedrigeren Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden (4, 5).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde an Tag 1 (Randomisierung), zu Woche 4 (± 2 Tage), Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben (4).

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 (15-17). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (18, 19).

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 (20).

EORTC QLQ-LC13*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 (Wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie) und Schmerzmedikation umfasst.

Mit Ausnahme einer mehrstufigen Skala für Dyspnoe handelt es sich um Einzelwerte (4, 5). Die Skala für Dyspnoe wurde nur verwendet, wenn alle drei Items ausgewertet wurden, ansonsten wurden die Items als Einzelitems behandelt (5). 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 durch Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik.

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen wurde wöchentlich (± 2 Tage), beginnend ab Tag 1 (Randomisierung) bis Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 4 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben.

Der EORTC QLQ-LC13 ist ein gebräuchlicher und in der Onkologie validierter Fragebogen zur Erfassung typischer Symptome speziell bei Patient:innen mit Lungenkarzinom. Der EORTC QLQ-LC13 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und seitens IQWiG bzw. G-BA akzeptiert (21-23).

Patientenrelevanz

Die Veränderung der Symptomatik wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (20).

EQ-5D VAS

Operationalisierung und Validität

Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Der EQ-5D 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 (4, 5).

Im Dossier werden nur die Ergebnisse der EQ-5D VAS dargestellt. Die Darstellung erfolgt als Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung.

Die EQ-5D VAS wurde beginnend ab Tag 1 (Randomisierung), zu Woche 4 (± 2 Tage) sowie Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde die EQ-5D VAS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben (4).

Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes, standardisiertes Messinstrument zur indikations-unabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustandes. Sie wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQuol entwickelt (24) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (25, 26). In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS bereits in zahlreichen Studien mit Krebspatient:innen (27-30) sowie speziell bei Patient:innen mit Lungenkarzinom eingesetzt (31). Zudem wurde die EQ-5D VAS bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert (19, 32, 33).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (20).

PGIS

Operationalisierung und Validität

Der PGIS wurde in der Studie LAURA 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) (4, 5).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Der PGIS wurde zu Tag 1 (Randomisierung) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der PGIS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben (4).

Beim PGIS handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument (34-37), welches vom G-BA im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert wurde (38, 39).

Patientenrelevanz

Die Veränderung der Symptomatik wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Reduktion von Symptomen sind gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (20).

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 (4, 5). In der Studie LAURA wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patient:innen, im vorliegenden Dossier als EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen bezeichnet, dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zur allgemeinen Lebensqualität/Gesundheitszustand (4, 5). 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 durch Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen (4, 5).

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt die Ergebnisse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde an Tag 1 (Randomisierung), zu Woche 4 (± 2 Tage), Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben (4).

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 (15-17). Der EORTC QLQ-C30 wurde auch in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert (18, 19).

Patientenrelevanz

Die Veränderung des Gesundheitszustandes wirkt sich unmittelbar auf die Patient:innen aus. Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (20).

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung und Validität

Ein UE wurde in der Studie LAURA 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 kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel bestand (4).

Die Studie LAURA wurde nach international anerkannten Standards der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) durchgeführt. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 26.1) (5, 6), und für die Einteilung in Schweregrade wurden die aktuellste CTCAE (Version 5.0) herangezogen (4, 6). Ausgewertet wurden alle UE, die über den gesamten Behandlungszeitraum bis einschließlich des 28-tägigen Follow-up-Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) auftraten.

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 im Osimertinib-Arm bzw. bei mindestens 10% der Patient:innen im Placebo-Arm
- Schwere UE
 - gesamt
 - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem Studienarm
- SUE
 - gesamt
 - nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von mindestens 5% 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, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1% der Patient:innen im Osimertinib-Arm bzw. bei mindestens 10% der Patient:innen im Placebo-Arm auftraten, sowie schwere UE und SUE, die jeweils bei mindestens 5% 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 sämtlichen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G dargestellt.

Ein SUE war definiert als ein UE, welches während der Studienphase auftreten konnte und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte (4):

- 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
- Strahlenpneumonitis
- Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)

Das UE von besonderem Interesse Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis wurde durch die Gruppierung der folgenden MedDRA PT evaluiert: Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, organisierende Lungenentzündung, pulmonale Toxizität und pulmonale Fibrose. Das UE von besonderem Interesse Strahlenpneumonitis dagegen wurde evaluiert durch die Gruppierung der MedDRA PT: Strahlenpneumonitis, Strahlenalveolitis, Strahlenfibrose – Lunge und pulmonale Strahlenschäden. Für das UE von besonderem Interesse Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) wurde gemäß Standardised MedDRA Queries (SMQs) zwischen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie unterschieden, die in Verbindung mit Veränderungen der Herzkontraktilität bewertet wurden, welche während der Behandlung mit der Studienmedikation beobachtet wurden (6).

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 26.1) (5) sowie nach CTCAE-Graden (Version 5.0) (6) 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 (40, 41). 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. 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 (7, 8, 20).

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS)-Population

Die FAS-Population (Gesamtpopulation) 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.

Safety Analysis Set (SAS)-Population

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

Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Endpunkte erfolgte in der pivotalen Studie LAURA gemäß SAP auf Basis der entsprechenden Analysepopulationen (FAS-/SAS-Population). Die verwendete Methodik ist im Detail in den jeweiligen Tabellen zur Operationalisierung der in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

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.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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.

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.9).

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 LAURA waren die folgenden, präspezifizierten Subgruppen nur für das PFS definiert (5):

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter bei Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Vorangegangene Chemoradiotherapie (CCRT vs. SCRT)
- Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie (IIIA vs. IIIB/IIIC)
- Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®]-Test (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe (Ex19del vs. L858R)
- Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Chinesische Kohorte d.h. Patient:innen, die in einem chinesischen Zentrum eingeschlossen wurden und sich selbst der chinesischen Ethnie zugehörig bezeichnen oder Patient:innen, die sich nicht selbst der chinesischen Ethnie zugehörig bezeichnen, (ja vs. nein vs. unbekannt)

Im vorliegenden Dossier werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die oben beschriebenen, präspezifizierten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht.

Hinsichtlich der präspezifizierten Subgruppe „Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie (CR vs. PR vs. SD vs. NE)“ mussten aufgrund geringer Patient:innenzahlen, die ein CR nach vorangegangener CRT aufweisen, die dazugehörigen Subgruppenparameter angepasst werden, da diese Subgruppe ansonsten aufgrund der Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers 7.0 (Subgruppenanalysen müssen nur dann regelhaft durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst) weggefallen wäre (8). Somit wurden post hoc die Subgruppenparameter CR und PR kategorisch zusammengefasst. Die Subgruppe ist nun wie folgt definiert:

- Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie (CR+PR vs. SD vs. NE)

Darüber hinaus wurde post hoc die folgende Subgruppe für alle patientenrelevanten Endpunkte 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 4.3.1.3.9 präsentiert. In Anhang 4-G des vorliegenden Dossiers sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht entsprechend der Formatvorlage des G-BA gefordert sind, abgelegt.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Studie LAURA 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.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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). 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, Lühmann 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.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LAURA (D5160C00048, NCT03521154)	ja	ja	laufend	19.07.2018 bis heute • Datenschnitte ○ primäre PFS-Analyse: 05.01.2024	Arm A: Osimertinib Arm B: Placebo ^a
a: Patient:innen durften nach bestätigter Progression der Erkrankung auf eine Monotherapie mit Osimertinib wechseln. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: Die Angaben in Tabelle 4-4 entsprechen dem Stand vom 19.11.2024.

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
LAURA (D5160C00048, NCT03521154)	Die Studie LAURA wird wegen des Ausschlussgrundes Population ausgeschlossen.
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.

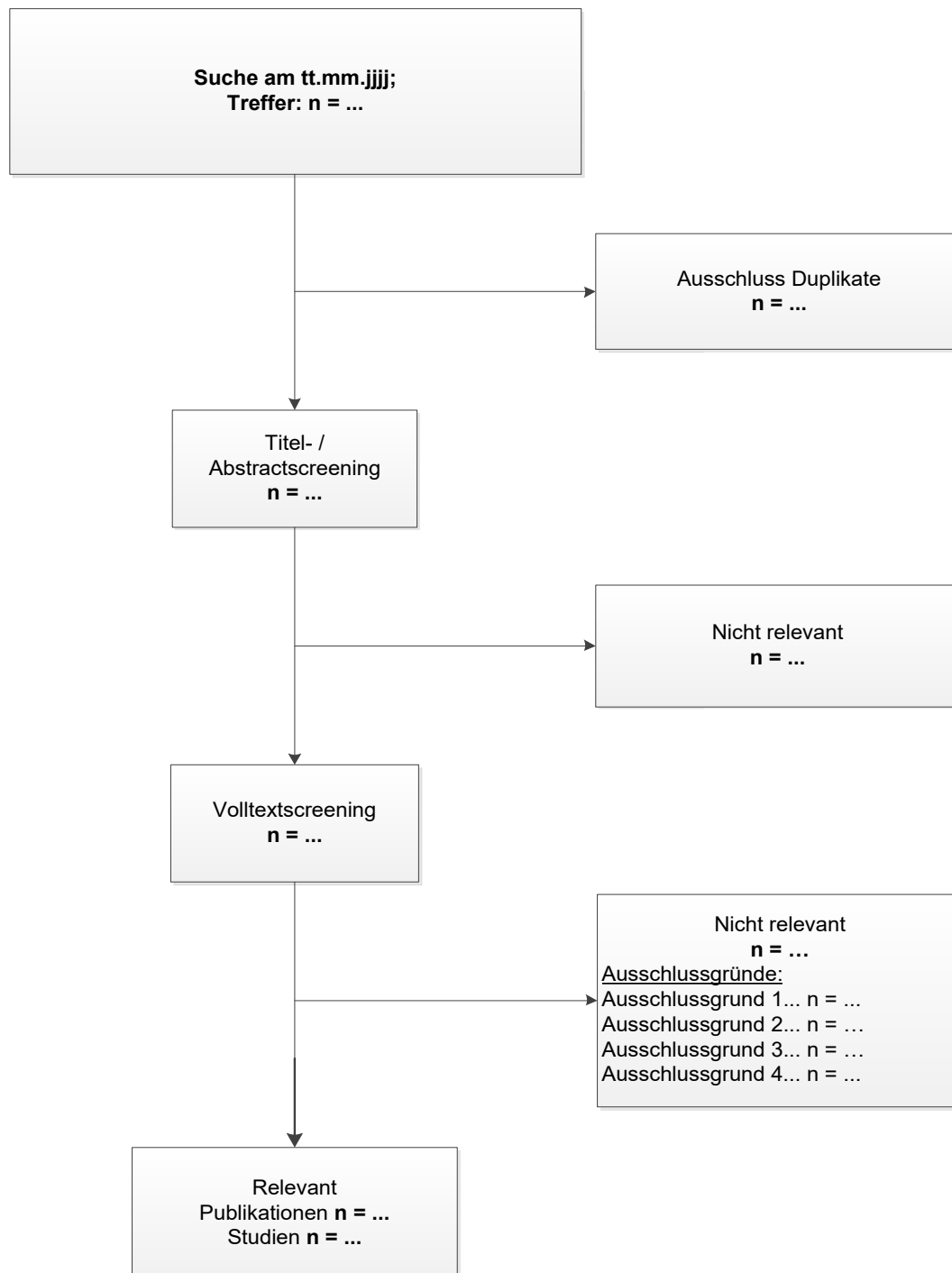


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

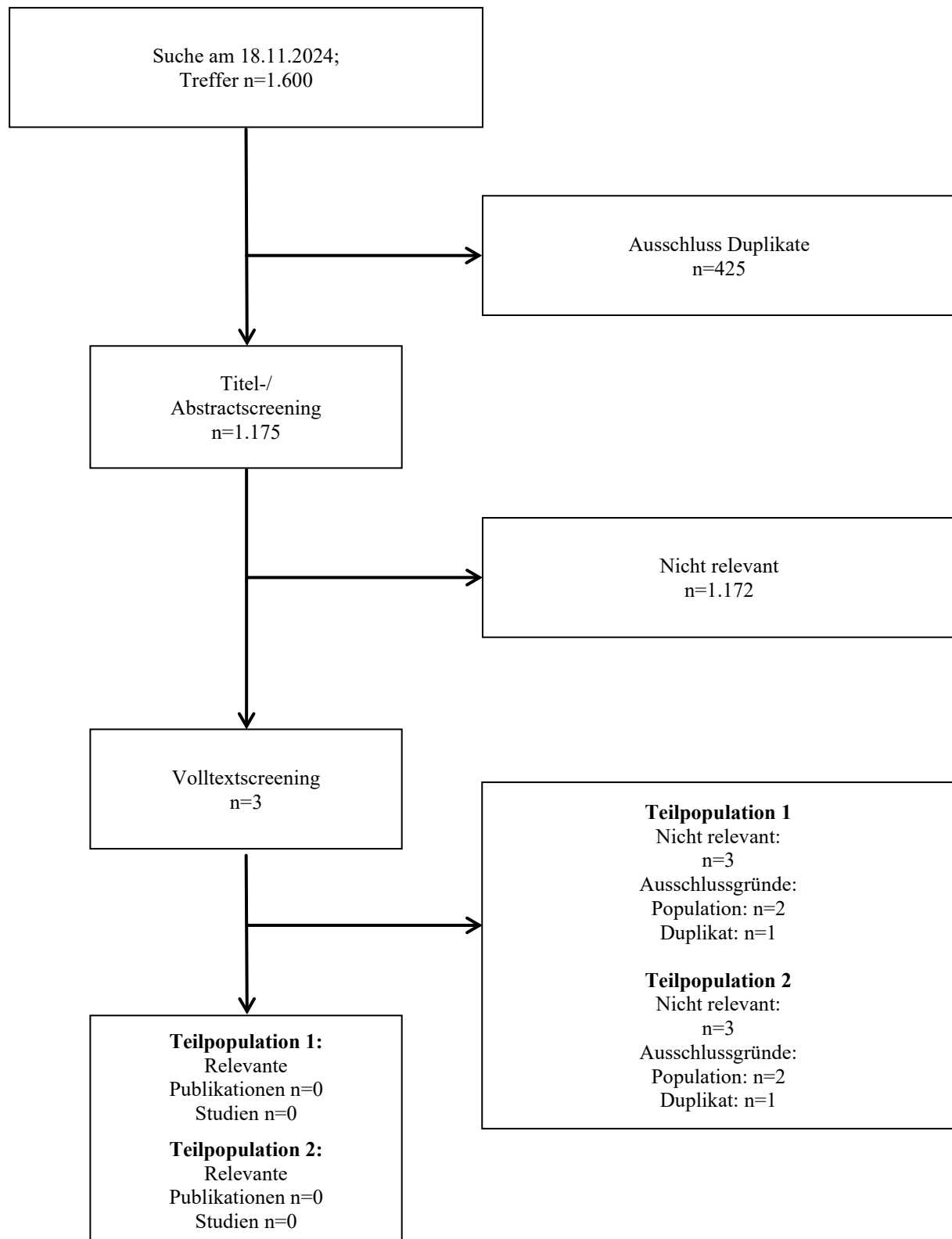


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 drei Publikationen, welche im Volltext gesichtet wurden. Für die Teilpopulationen 1 und 2 wurden nach Volltextsichtung keine relevanten Publikationen identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Teilpopulation 1^b				
-	-	-	-	-
Teilpopulation 2^b				
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Es wurden keine relevanten Studien für die Teilpopulation 1 oder 2 identifiziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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: Die Angaben in Tabelle 4-6 entsprechen dem Stand vom 19.11.2024

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)
Teilpopulation 1^b				
-	-	-	-	-
Teilpopulation 2^b				
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA b: Es wurden keine relevanten Studien für die Teilpopulation 1 oder 2 identifiziert. 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: Die Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand vom 26.11.2024.

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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Zulassungsstudie (placebokontrolliert)						
LAURA (D5160C00048)	ja	ja	nein	ja (6)	ja (42-47)	ja (48)
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Weder die systematische Literaturrecherche noch die Studienregisterrecherchen haben für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) und die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien Treffer ergeben.

Da die Ergebnisse der pivotalen Studie LAURA jedoch aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet unterstreichen, wird diese nachfolgend dargestellt.

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>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggfs. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAURA (D5160C00048)	Randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo- kontrollierte ^a Phase III-Studie	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortge- schrittenem, inoperablem EGFRm (Ex19del und/oder L858R) NSCLC, deren Erkrankung nach einer definitiven platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten ist	<u>Arm A:</u> Osimertinib (n=143) <u>Arm B:</u> Placebo (n=73)	<u>Screeningphase Teil I:</u> NA ^b <u>Screeningphase Teil II:</u> Post-CRT (≤6 Wochen) 28 Tage vor erster Dosis <u>Behandlungsphase:</u> Ab Randomisierung bis zur RECIST (Version 1.1)-definierten Progression oder bis ein anderes Abbruch-kriterium erfüllt war ^a . <u>Safety-Follow-up-Phase:</u> 28 Tage nach dem Absetzen der Studienbehandlung <u>Weitere Nachbeobachtung:</u> Bei Beendigung der Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer durch BICR (RECIST Version 1.1) bestätigten Progression erfolgt eine Nachbeobachtung der Patient:innen bis zur bestätigten Progression.	<u>Studienzentren^c:</u> 121 Studienzentren in 16 Ländern: Argentinien, Brasilien, China, Indien, Japan, Malaysia, Mexiko, Peru, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, USA, Vietnam <u>Zeitraum:</u> 19.07.2018 bis heute (Studie laufend)	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13 EQ-5D VAS PGIS UE

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>	Interven- tionen (Zahl der randomi- sierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggfs. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nach der primären PFS-Analyse werden Patient:innen, weiterhin im Hinblick auf das Überleben und die Sicherheit nachbeobachtet und die Progression gemäß der lokalen klinischen Praxis bewertet. Die Erhebung weiterer Daten erfolgt nicht. Die Nachbeobachtung ist noch laufend. <u>Datenschnitt:</u> 05.01.2024 (Primäre PFS-Analyse)		
a: Nach einer RECIST (Version 1.1)-definierten Progression der Erkrankung war optional eine open-label Gabe von Osimertinib möglich, wenn der/die Patient:in nach Ansicht des/der Prüfarzt:in weiterhin von einem klinischen Nutzen profitiert. Die open-label Gabe erfolgte bis zum radiologischen oder klinischen Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer vom Prüfarzt:in festgestellten, inakzeptablen Toxizität. b: Das Screening Teil I galt nur für Patient:innen, die kein bereits bestehendes lokales EGFR-Testergebnis hatten, das von einem gewebebasierten, von der FDA zugelassenen CDx-Test für TAGRISSO (d.h. cobas® EGFR-Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx-Test) stammt, der in einem CLIA-zertifizierten (Standorte in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Standorte außerhalb der USA) durchgeführt wurde und gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers durchgeführt worden war. c: Das Screening fand in 121 Studienzentren in 17 Ländern statt, wohingegen Patient:innen aus 74 Studienzentren und 16 Ländern randomisiert worden sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 6)						

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

Studie	Arm A	Arm B	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LAURA	Osimertinib^a 80 mg (p.o.) einmal täglich	Placebo^a (p.o.) einmal täglich	Vorbehandlung • Vorbehandlung mit mind. zwei Zyklen platinhaltiger CRT^b ≤6 Wochen vor Randomisierung, verabreicht als: ○ <u>CCRT</u> d.h. der Erhalt von mind. 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie (oder 5 Dosen einer wöchentlichen platinhaltigen Chemotherapie) musste gleichzeitig mit der Strahlentherapie erfolgen. Die letzte Chemotherapie musste vor- oder gleichzeitig mit der letzten Strahlendosis abgeschlossen sein. Ein letzter Zyklus der Chemotherapie war bis zu 7 Tage nach der letzten Bestrahlungsdosis zulässig, wenn bereits mind. 2 Zyklen gleichzeitig zur Strahlentherapie verabreicht worden waren. Eine Chemotherapie zur Konsolidierung nach der Bestrahlung war nicht zulässig, eine Verabreichung einer Chemotherapie vor der CCRT war jedoch erlaubt. ○ <u>SCRT</u> definiert als Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie, d.h. der Erhalt von mind. 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie musste vor der Strahlentherapie erfolgen. Eine Konsolidierungsschemotherapie nach der Bestrahlung war nicht zulässig. Wenn ein/eine Patient:in mind. 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie und anschließend einen Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie (oder <5 Dosen einer wöchentlichen platinhaltigen Chemotherapie) gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erhalten hatte, wurde dies als SCRT betrachtet. Hatte ein/eine Patient:in einen Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie und anschließend einen Zyklus einer platinhaltigen Chemotherapie (oder <5 Dosen einer wöchentlichen platinhaltigen Chemotherapie) gleichzeitig zur Strahlentherapie erhalten, wurde dies weder als CCRT noch als SCRT gewertet und der/die Patient:in erfüllte nicht die Einschlusskriterien

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Begleitmedikation: - Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln und/oder Nahrungsmitteln mit bekanntermaßen starker Wirkung als CYP3A4-Induktor sollte nach Einschluss in die Studie vermieden werden. Alle anderen Medikamente, die für die Behandlung des/der Patient:in als notwendig erachtet wurden, durften eingenommen werden. Diese Medikamente mussten für einen angemessenen Zeitraum vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und für einen Zeitraum von 2 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder des Placebos abgesetzt werden. - Wenn es medizinisch möglich war, sollte die regelmäßige Einnahme von Medikamenten (mit Ausnahme starker CYP3A4-Induktoren) während des gesamten Studienzeitraums beibehalten werden. Bei einer gleichzeitigen Einnahme von Medikamenten, deren Disposition vom Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) und/oder P-Glykoprotein (P-gp) mit einem engen therapeutischen Index abhängt, sollten die Patient:innen engmaschig auf Anzeichen einer veränderten Verträglichkeit, infolge einer erhöhten Exposition der Begleitmedikation während der Behandlung mit Osimertinib, überwacht werden. - Bei einer Einnahme von Rosuvastatin sollte der Kreatinphosphokinase-Spiegel überwacht werden (aufgrund einer möglichen, BCRP-vermittelten Erhöhung der Exposition). Beim Auftreten potenziell relevanter Nebenwirkungen, die auf eine Muskelttoxizität hindeuten (wie z.B. unerklärliche Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, insbesondere im Zusammenhang mit Unwohlsein oder Fieber), sollte Rosuvastatin abgesetzt und geeignete weitere Maßnahmen ergriffen werden. - Andere Antikrebstherapien, andere Studienpräparate oder Radiotherapien waren unter der Gabe der Studienmedikation nicht erlaubt. - Eine Prämedikation ist nach, aber nicht vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erlaubt. Dies galt auch für die Behandlung von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, die nach Anweisung des/der Prüfarzt:in verabreicht werden sollten.

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			- Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern und eindeutig mit einem bekannten Torsades de Pointes (TdP)-Risiko verbunden sind, mussten, auch wenn die Einnahme empfohlen worden war, vor Beginn der Verabreichung der Studienbehandlung abgesetzt werden und durften nicht gleichzeitig mit der Studienbehandlung sowie für einen Zeitraum von zwei Wochen nach Absetzen der Studienbehandlung verabreicht werden. - Alle begleitenden Behandlungen, Verfahren, Medikamente oder Impfstoffe, einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Arzneimittel, Vitamine und/oder pflanzlicher Präparate, die der Patient innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder während der Studie bis zur 28-tägigen Nachbeobachtung (28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) erhielt, waren im Quelldokument und im entsprechenden Abschnitt des eCRF zu dokumentieren. Wenn eine Begleittherapie aufgrund einer neuen oder ungelösten UE verabreicht wurde, sollte diese so lange aufgezeichnet werden, bis das damit verbundene UE behoben, stabilisiert oder anderweitig erklärt oder der Patient zur Nachbeobachtung ausgeschieden war.
a: Für Osimertinib/Placebo war bei Auftreten von klinisch relevanten UE oder Toxizität eine Dosisreduktion auf 40 mg zulässig. Eine erneute Verabreichung von 80 mg Osimertinib/Placebo ist nicht zulässig. b: Die platinhaltige Chemotherapie musste einen der folgenden Wirkstoffe enthalten: Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel oder Pemetrexed, entsprechend den lokalen SoC-Schemata. Gemcitabin war zulässig, wenn es vor der Bestrahlung eingesetzt wurde, aber nicht zusammen mit der Bestrahlung. Wenn möglich, sollten die Chemotherapieschemata gemäß den NCCN- oder ESMO-Richtlinien verabreicht werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 6)			

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

Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
Demografische Angaben		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	60,9 (10,38)	62,3 (12,01)
Median (Min; Max)	62,0 (36; 84)	64,0 (37; 83)
Altersgruppe (Jahre) (n (%))		
<50	24 (16,8)	12 (16,4)
≥50 bis <65	57 (39,9)	27 (37,0)
≥65 bis <75	49 (34,3)	20 (27,4)
≥75	13 (9,1)	14 (19,2)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	53 (37,1)	31 (42,5)
Weiblich	90 (62,9)	42 (57,5)
Abstammung (n (%))		
Indodamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	2 (1,4)	1 (1,4)
Asiatisch	116 (81,1)	62 (84,9)
Weiß	20 (14,0)	10 (13,7)
Andere	5 (3,5)	0 (0,0)
Ethnizität (n (%))		
Hispanisch oder Latino	11 (7,7)	2 (2,7)
Nicht hispanisch oder Latino	132 (92,3)	71 (97,3)
Raucherstatus (n (%))		
nie geraucht	102 (71,3)	49 (67,1)
aktiver Raucher	4 (2,8)	1 (1,4)
ehemaliger Raucher	37 (25,9)	23 (31,5)
Body Mass Index (kg/m ²) ^a		
MW (SD)	23,87 (4,092)	24,20 (4,377)
Median (Min; Max)	23,20 (16,0; 42,1)	23,00 (15,2; 37,2)
Krankheitscharakteristika		
Krankheitsstadium zu Baseline ^b , UICC Edition 8 (n (%))		
IIIA	52 (36,4)	24 (32,9)
IIIB	67 (46,9)	38 (52,1)
IIIC	24 (16,8)	11 (15,1)
Histologischer Typ (n (%))		
Adenokarzinom	139 (97,2)	69 (94,5)
Plattenepitheliales Karzinom	3 (2,1)	2 (2,7)
Andere ^c	1 (0,7)	2 (2,7)

Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
Allgemeine Klassifizierung der Erkrankung (n (%))		
Metastasierend	0 (0,0)	1 (1,4)
Lokal fortgeschritten	141 (98,6)	72 (98,6)
Fehlend ^d	2 (1,4)	0 (0,0)
WHO Performance Status (n (%))		
0 (normale Aktivität)	80 (55,9)	31 (42,5)
1 (eingeschränkte Aktivität)	63 (44,1)	42 (57,5)
Tumorgroße der Zielläsion nach BICR (mm)		
MW (SD)	33,47 (17,649)	35,93 (17,321)
Median	29,40	30,50
Tumorgroße der Zielläsion nach BICR (mm) (n (%))		
<40	102 (71,3)	47 (64,4)
40 – 79	29 (20,3)	19 (26,0)
80 – 119	3 (2,1)	1 (1,4)
≥120	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Zielläsionen	9 (6,3)	6 (8,2)
Zeit von Diagnose nicht-operables Stadium III bis zur Randomisierung (Tage)		
MW (SD)	117,6 (37,71)	129,2 (47,67)
Median (Min; Max)	111,0 (55; 265)	121,0 (51; 289)
Ansprechen auf vorangegangene CRT (n (%))		
CR	4 (2,8)	3 (4,1)
PR	67 (46,9)	27 (37,0)
SD	61 (42,7)	37 (50,7)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	11 (7,7)	6 (8,2)
PET-Scan vor CRT durchgeführt (n (%))		
Ja	131 (91,6)	62 (84,9)
Nein	12 (8,4)	11 (15,1)
Potenzielle prognostische Faktoren		
Vorangegangene CRT-Strategie ^e (n (%))		
CCRT	131 (91,6)	62 (84,9)
SCRT	12 (8,4)	11 (15,1)
EGFR-Mutationsstatus (Ex19Del oder L858R) beim Screening anhand eines zentralen cobas [®] ctDNA Plasma-Tests (n (%)) ^f		
Positiv	10 (7,0)	4 (5,5)
Negativ	113 (79,0)	58 (79,5)
Unbekannt ^g	20 (14,0)	11 (15,1)

Parameter, Kategorie	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
Gewebebasierter EGFR-Mutationsstatus (Ex19Del oder L858R) bei Screening (n (%)) ^h		
Ex19Del positiv	74 (51,7)	43 (58,9)
L858R positiv	68 (47,6)	30 (41,1)
Fehlend ⁱ	1 (0,7)	0 (0,0)
a: Das Gewicht sowie die Körpergröße wurden für 142 (Osimertinib) bzw. 72 (Placebo) Patient:innen bestimmt. Dadurch kommt es bei der Bestimmung des BMI zu einer abweichenden Gesamtzahl an Patient:innen. b: Die Zusammenfassung des Krankheitsstadiums erfolgt auf der Grundlage der im eCRF eingegebenen Werte und der Klassifizierung vor der CRT gemäß UICC 8th Edition. c: Gemäß eCRF hatten diese Patient:innen eine adenosquamöse Histologie und waren für den Studieneinschluss geeignet. d: Die Patient:innen hatten eine CR vor CRT, weswegen die Krankheit bei Randomisierung nicht für die Klassifizierung detektierbar war. e: Die Darstellung erfolgt gemäß SAP auf Basis der in den eCRF eingegebenen Werte. Die nach IVRS erhobenen Werte belaufen sich bei CCRT für Osimertinib auf 127 (88,8%) im Vergleich zu Placebo mit 65 (89,0%) und für die SCRT für Osimertinib auf 16 (11,2%) im Vergleich zu Placebo mit 8 (11,0%) Patient:innen. f: Zusammengefasst auf der Grundlage der Ergebnisse der zentralen cobas[®] EGFR-Plasmatests. g: Der Status war unbekannt, da keine oder nur unzureichende Plasmaproben für zentrale Tests zur Verfügung standen. h: Zusammengefasst auf der Grundlage eines gewebebasierten zentralen EGFR-Tests oder eines vor Ort vorhandenen EGFR-Ergebnisses. i: Patient:innen wurden randomisiert ohne einen zugelassenen positiven lokalen EGFR-Test oder zentralen EGFR-Test. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)		

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.

Einordnung der Studie LAURA

Nachfolgend werden die Daten zur pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen.

Aktuell ist im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zielgerichtete Behandlungsoption gegen aktivierende EGFR-Mutationen verfügbar. Nach Therapie mit einer alleinigen CRT ist das Risiko hoch, bereits innerhalb des ersten Jahres einen Progress zu erleiden (49-51). Kommt es nach der CRT zu einem Fortschreiten der Erkrankung, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben. Vor allem Patient:innen mit einer aktivierenden EGFR-Mutation sind besonders vulnerabel, Hirnmetastasen zu entwickeln und somit einen Progress zu erleiden (49, 51). Somit bleibt ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patient:innen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Mit Osimertinib steht nun eine zielgerichtete und hoch wirksame Therapie für Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Dies zeigt sich insbesondere anhand des PFS der Patient:innen in der Studie LAURA (siehe Tabelle 4-1 sowie Abschnitt 4.3.1.3).

Studiendesign

Bei der pivotalen Studie LAURA handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit EGFR-Mutationen (Ex19del und L858R), deren Erkrankung während oder nach einer vorangegangenen, platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten war.

Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen.

Für den Einschluss in die Studie LAURA mussten die Patient:innen mindestens 18 Jahre (in Japan mindestens 20 Jahre) alt sein, ein lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC mit histologisch bestätigter, vorrangig nicht-plattenepithelialer Pathologie (gemäß Version 8 des International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Manual in Thoracic Oncology) aufweisen und deren Erkrankung durfte während oder nach einer platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten sein. Außerdem mussten die Patient:innen eine anhand eines gewebebasierten (d.h., cobas® EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx Test) oder anhand eines zentralen circulating tumour desoxyribonucleic acid (ctDNA) Plasma-Tests nachgewiesene Ex19del oder L858R-Mutation des EGFR-Gens, entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, vorweisen. Zu Behandlungsbeginn sollten die Patient:innen einen WHO Performance Status (PS) von 0 oder 1 sowie eine Lebenserwartung von >12 Wochen aufweisen. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E dargestellt.

Die Patient:innen wurden mittels Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (Interaktives Sprachdialogsystem/Interaktives webbasiertes Antwortsystem) in die beiden Studienarme im Verhältnis 2:1 randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren die vorangegangene CRT-Strategie (simultane CRT (concurrent CRT, CCRT) vs. sequenzielle CRT (sequential CRT, SCRT)), das Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) sowie Zugehörigkeit zur China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort eingeschrieben sind und sich selbst als chinesischer Abstammung bezeichnen vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort eingeschrieben sind oder sich selbst als nicht-chinesischer Abstammung bezeichnen). Die Randomisierung musste ≤ 6 Wochen nach Abschluss der CRT erfolgen.

Die Patient:innen erhielten entsprechend ihrer Randomisierung einmal täglich 80 mg Osimertinib (p.o.) bzw. Placebo (p.o.). Im Falle einer Dosisreduktion von Osimertinib/Placebo auf 40 mg QD verblieb der/die Patient:in bis zum Abbruch der Studienbehandlung auf der reduzierten Dosis. Eine erneute Verabreichung von 80 mg Osimertinib/Placebo war nicht zulässig. Während der Studie LAURA durften alle Arzneimittel (mit Ausnahme starker Cytochrom P (CYP)3A4-Induktoren), die für die patientenindividuelle Behandlung als notwendig erachtet wurden, als Begleitmedikation eingenommen werden. Antineoplastische Therapien, andere Studienpräparate oder Radiotherapien waren unter der Gabe der Studienmedikation nicht erlaubt. Demnach wurde die Therapiefreiheit des/der Prüfarzt:in hinsichtlich einer bestmöglichen, individuell optimierten und unterstützenden Behandlung (im Sinne von BSC) des/der Patient:in zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität nur geringfügig eingeschränkt. Nach der Randomisierung sollte die Studienbehandlung so lange fortgesetzt werden, bis eine objektive radiologische Krankheitsprogression, gemäß der Definition von RECIST Version 1.1 und durch BICR bestätigt, eintrat oder bis ein anderes Abbruchkriterium erfüllt war. Objektive Tumoruntersuchungen wurden alle acht Wochen (bezogen auf das Datum der Randomisierung) innerhalb der ersten 48 Wochen nach Randomisierung durchgeführt, danach alle 12 Wochen. Zusätzliche Bildgebungen konnten durchgeführt werden, wenn dies klinisch angezeigt war.

Patient:innen, die dem Osimertinib-Arm zugeteilt waren, konnten nach einer durch BICR bestätigten Krankheitsprogression weiterhin Osimertinib erhalten (open-label), wenn sie nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in dadurch einen weiteren klinischen Nutzen hatten. Patient:innen, die Placebo erhielten, konnten nach einer durch BICR bestätigten Krankheitsprogression auf Osimertinib (open-label) umgestellt werden, je nach lokaler klinischer Praxis und Beurteilung ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in. Die open-label Gabe von Osimertinib konnte so lange fortgesetzt werden, bis der/die Patient:in nach Einschätzung des/der Prüfarzt:in keinen klinischen Nutzen mehr hatte. Voraussetzung war jeweils, dass keine andere Antikrebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation, d.h. vor der open-label Gabe von Osimertinib, verabreicht worden war. Des Weiteren musste das Ausmaß der Erkrankung durch eine Computertomographie (CT)- oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Bildgebung zum Zeitpunkt der Progression ermittelt worden sein.

Patient:innen mit einer durch BICR bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1 wurden in die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben aufgenommen und alle zwölf Wochen kontaktiert, um den Status des Überlebens zu beurteilen. Wenn ein/eine Patient:in die Studienbehandlung aus einem anderen Grund als einer durch BICR bestätigten, objektiven radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST Version 1.1 abbrach, nahm der/die Patient:in an der Nachbeobachtung zum progressionsfreien Überleben teil.

Der primäre Endpunkt der Studie LAURA war das PFS (gemäß der Definition von RECIST Version 1.1 und durch BICR bestätigt). Als sekundäre und explorative Endpunkte wurden OS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS, PGIS sowie Sicherheit erhoben.

Der zugrundeliegende primäre Datenschnitt vom 05.01.2024 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.

Studienpopulation

Für die Studie LAURA wurden seit dem 19.07.2018 insgesamt 746 Patient:innen in 121 Studienzentren gescreent, von denen 216 Patient:innen in 74 Studienzentren aus 16 Ländern randomisiert wurden. Nach der Randomisierung befanden sich 143 Patient:innen im Osimertinib und 73 Patient:innen im Placebo-Arm, von denen alle 216 Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

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

Das mediane Alter im Osimertinib-Arm lag bei 62,0 Jahren (Min; Max: 36; 84). Mit 39,9% lagen die meisten Patient:innen in der Altersgruppe ≥ 50 bis < 65 Jahre und es wurden mit 62,9% mehr Frauen als Männer in die Studie eingeschlossen. Die Patient:innen waren zu 81,1% asiatischer Abstammung, zu 14,0% weiß, zu 1,4% Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas und 3,5% der Patient:innen hatten eine andere Abstammung. Weiterhin waren 7,7% der Patient:innen der Ethnizität hispanisch oder Latino zugehörig (nicht spezifiziert), der Großteil jedoch mit 92,3% nicht hispanisch oder Latino. Der größte Anteil an Patient:innen hat mit 71,3% nie geraucht, 2,8% waren aktive Raucher und 25,9% ehemalige Raucher. Der mediane Body Mass Index (BMI) lag bei 23,20 (Min; Max: 16,0; 42,1).

Im Placebo-Arm betrug das mediane Alter 64,0 Jahre (Min; Max: 37; 83). In diesem Behandlungsarm war die Mehrheit der eingeschlossenen Patient:innen ebenfalls weiblich (57,5%) und lag mit 37,0% in der Altersgruppe ≥ 50 bis < 65 Jahre. Die Verteilung der Abstammungs- und Ethnizitätszugehörigkeit war ähnlich zu der Verteilung im Osimertinib-Arm mit 84,9% asiatischer Abstammung und 97,3% nicht hispanischer oder Latino-Ethnizität im Placebo-Arm. Ebenso wiesen die Patient:innen im Placebo-Arm einen vergleichbaren Anteil an Nichtrauchern (67,1%), ehemaligen Rauchern (31,5%) und aktiven Rauchern (1,4%) sowie einen ähnlichen medianen BMI von 23,00 (Min; Max: 15,2; 37,2) auf.

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

Beobachtungsdauern

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

LAURA	Osimertinib	Placebo
Beobachtungsdauer^a für OS (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	29,50	28,09
Min; Max	1,87; 62,88	4,93; 61,24
Beobachtungsdauer^a für PFS (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	21,98	5,55
Min; Max	0,03; 60,55	0,03; 49,71
Beobachtungsdauer^a für EORTC QLQ-C30 (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	23,92	12,71
Min; Max	0,03; 62,62	0,03; 55,13
Beobachtungsdauer^a für EORTC QLQ-LC13 (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	24,84	13,24
Min; Max	0,03; 62,62	0,03; 56,05
Beobachtungsdauer^a für EQ-5D VAS (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	23,92	12,71
Min; Max	0,03; 62,62	0,03; 55,13
Beobachtungsdauer^a für PGIS (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	23,92	12,71
Min; Max	0,03; 58,94	0,03; 55,13
Beobachtungsdauer^c für UE (in Monaten)^b		
N	143	73
Median	24,5	8,6
Min; Max	1; 63	0; 57

LAURA	Osimertinib	Placebo
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Der Beobachtungszeitraum für einen Wirksamkeitsendpunkt ist definiert als das Analysedatum - Randomisierungsdatum+1. Wenn die Patienten zu Baseline keine Visite hatten, ist das Analysedatum das Datum der Randomisierung. Andernfalls ist das Analysedatum das früheste Datum der letzten beobachteten PRO-Visite, des Todesdatums oder des Datums des Datenschnitts. Nur „ungeplante Visiten“ werden ausgeschlossen. b: Einheit angegeben in Monaten unter Verwendung eines Umrechnungsfaktors von 0,4375. c: Der Beobachtungszeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis bis zum Datum des Datenschnitts, Abbruch der Studienbehandlung +28 Tage, Verabreichung einer Folgetherapie oder Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6, 52)		

In der Grundgesamtheit liegt ein geringer Unterschied der medianen Beobachtungszeit für den Endpunkt OS vor (Osimertinib-Arm: 29,50 Monate, Placebo-Arm: 28,09 Monate).

Für die Morbiditäts- sowie Sicherheitsendpunkte lassen sich Abweichungen zwischen den medianen Beobachtungszeiten erkennen. Zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) unterschieden sich für den Endpunkt PFS die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 16,43 Monate (Osimertinib-Arm: 21,98 Monate; Placebo-Arm: 5,55 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte EORTC QLQ-30, EQ-5D VAS und PGIS betrug jeweils im Osimertinib-Arm 23,92 Monate und im Placebo-Arm 12,71 Monate. Für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 betrug die mediane Beobachtungsdauer im Osimertinib-Arm 24,84 Monate und im Placebo-Arm 13,24 Monate. Damit unterschieden sich die Beobachtungszeiten in diesen Endpunkten zwischen den Behandlungsarmen jeweils um mehr als 11 Monate.

Für den Endpunkt Sicherheit betrug die mediane Beobachtungsdauer unter einer Behandlung mit Osimertinib 24,5 Monate und unter Placebo 8,6 Monate. Die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich für diesen Endpunkt damit um ca. 16 Monate.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie LAURA wurde in 74 Studienzentren in 16 Ländern weltweit durchgeführt, so auch in europäischen und osteuropäischen Ländern (Spanien und Russland). Es liegen keine Hinweise auf klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen Bevölkerungsgruppen und geografischen Regionen innerhalb der Studie vor (siehe Subgruppenanalysen, Abschnitt 4.3.1.3.9). Das mediane Alter der Patient:innen in der Studie LAURA liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie das der deutschen Vergleichspopulation, welches dem Krebsregister des Robert Koch-Instituts (RKI) entnommen werden kann (53).

Des Weiteren ist die Studienpopulation in den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika WHO PS und prozentualer Anteil der Patient:innen in den untersuchten Krankheitsstadien, sowie innerhalb der potenziellen prognostischen Faktoren hinsichtlich der Verteilung der vorangegangenen CRT-Strategie (CCRT vs. CSRT) mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar (Tabelle 4-11) (53-56).

Osimertinib ist bereits in anderen NSCLC-Indikationen zugelassen und entsprechend deutscher und internationaler Leitlinien als Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Standardtherapie für die adjuvante sowie Erstlinienbehandlung von Patient:innen mit (lokal) fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit EGFR-Mutation, deren Tumoren Ex19del oder L858R-Substitutionsmutationen bzw. T790M-Mutation aufweisen, etabliert (11, 14, 57).

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 LAURA auch in der deutschen Zielpopulation in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten können. Somit ist die Patientenpopulation der Studie LAURA 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			
LAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie LAURA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase III, deren Randomisierung adäquat mittels IVRS/Interactive Web Response System (IWRS) erzeugt wurde. Die Patient:innen wurden dem Osimertinib- oder dem Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 2:1 zugeteilt, wobei die Stratifizierung nach vorangegangener CRT-Strategie (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) sowie China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort eingeschrieben sind und sich selbst als chinesischer Abstammung bezeichnen vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort eingeschrieben sind oder sich selbst als nicht-chinesischer Abstammung bezeichnen) erfolgte.

Patient:innen und behandelnde Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Die Behandlungszuweisung konnte unter bestimmten Umständen für diejenigen Patient:innen entblindet werden, die gemäß RECIST Version 1.1 eine durch BICR bestätigte Progression erlitten hatten. So konnten Patient:innen, die der Osimertinib-Behandlung zugewiesen waren, anschließend weiterhin open-label Osimertinib erhalten, wenn diese nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in weiterhin einen klinischen Nutzen davon hatten. Patient:innen, die der Placebo-Behandlung zugewiesen waren, konnten ebenfalls nach bestätigter Krankheitsprogression in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis und nach Beurteilung ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in open-label Osimertinib erhalten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben (siehe Anhang 4-F). Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der Studie LAURA als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS ^a	PFS ^a	EORTC QLQ-C30 ^{a,b}	EORTC QLQ-LC13 ^a	EQ-5D VAS ^a	PGIS ^a	UE ^a
LAURA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	Ja
a: Datenschnitt: 05.01.2024 (Primäre PFS-Analyse) b: 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
LAURA	Gesamtüberleben <u>Definition</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache (d.h. Datum des Todes oder der Zensurierung - 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. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet durch das Studienpersonal. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ableitung des p-Werts erfolgte mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde mittels Kaplan-Meier-Methode, das 95%-KI für die mediane Zeit basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte doppelt verblindet. Nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression war jedoch eine vorzeitige Entblindung möglich. Je nach lokaler Praxis hatten sowohl Patient:innen des Osimertinib-Arms als auch des Placebo-Arms nach einem bestätigten Progress die Möglichkeit, Osimertinib (open-label) so lange zu erhalten, bis sie nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in dadurch keinen weiteren klinischen Nutzen mehr hatten. Voraussetzung war, dass keine andere Antikrebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation, d.h. vor der open-label Gabe von Osimertinib, verabreicht worden war. Des Weiteren musste zum Zeitpunkt der Progression das Ausmaß der Erkrankung durch eine CT- oder MRT-Bildgebung ermittelt worden sein. Parallel dazu war während der Nachbeobachtung (nach Abbruch der Studienmedikation) eine Behandlung mit anderen antineoplastischen Therapien möglich (siehe Tabelle 4-18). So wurde sichergestellt, dass Patient:innen je nach vorheriger Studientherapie die für sie optimale Folgetherapie erhalten konnten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen für den Endpunkt Gesamtüberleben geringfügig um 1,41 Monate (Osimertinib-Arm: 29,50 Monate; Placebo-Arm: 28,09 Monate). Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig bewertet.

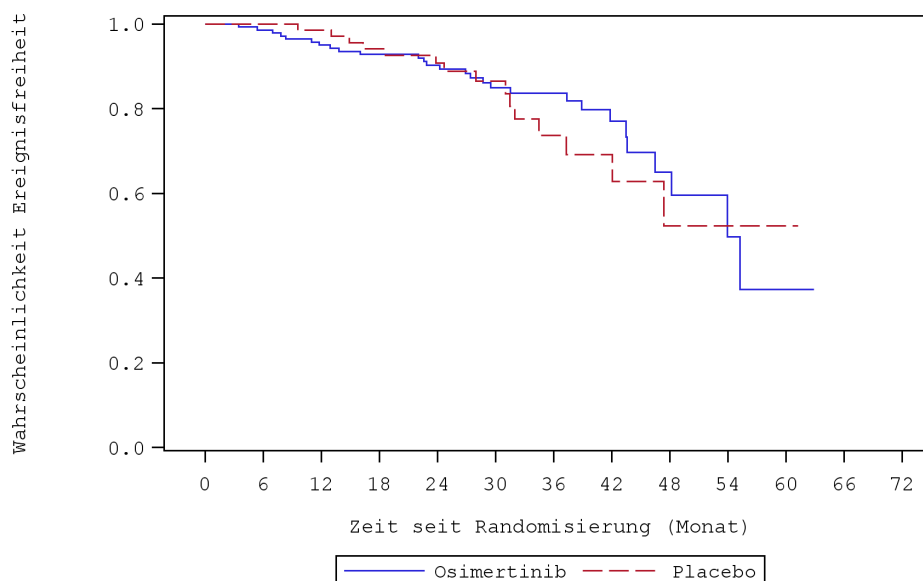
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Studie	Osimertinib (N=143 ^a)		Placebo (N=73 ^a)		Osimertinib vs. Placebo
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
OS	28 (19,6)	53,95 [46,49; NE]	15 (20,5)	NE [42,05; NE]	0,81 [0,42; 1,56] 0,530
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) auf der Grundlage der in den IxRS eingegebenen Werte, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt, vorausgesetzt es gibt mehr als 20 Todesfälle über beide Behandlungsarme und mind. 5 Ereignisse pro Arm (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6)					

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 05.01.2024 waren im Placebo-Arm 20,5% der Patient:innen im Vergleich zu 19,6% der Patient:innen im Osimertinib-Arm verstorben (Datenreife 19,9%). Die mediane Überlebenszeit wurde im Placebo-Arm nicht erreicht und lag im Osimertinib-Arm dagegen bei 53,9 Monaten. Das Risiko zu versterben war im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 19% verringert. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,81 [0,42; 1,56]; p=0,530).

Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben.



Osimertinib	143	138	133	127	100	71	49	28	12	4	1	0
Placebo	73	71	68	62	48	30	19	11	4	2	1	0

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

Die Tabelle 4-18 gibt einen Überblick über die im Anschluss an die Studienmedikation erhaltenen Antikrebstherapien der Patient:innen in den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-18: Antikrebstherapien nach Beendigung der Studienmedikation (FAS)

Antikrebstherapien nach Behandlung mit der Studienmedikation	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
LAURA		
Gesamtzahl an Patient:innen mit Folgetherapie	42 (29,4)	57 (78,1)
Zielgerichtete Therapie	28 (19,6)	57 (78,1)
<i>Afatinib</i>	5 (3,5)	2 (2,7)
<i>Aumolertinib</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>Aumolertinib Mesilat</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Bevacizumab</i>	6 (4,2)	5 (6,8)
<i>Catequentinib Hydrochlorid</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Dacomitinib</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Erlotinib</i>	5 (3,5)	3 (4,1)
<i>Furmonertinib</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>Gefitinib</i>	3 (2,1)	3 (4,1)

Antikrebstherapien nach Behandlung mit der Studienmedikation	Anzahl der Patient:innen mit Ereignissen (%)	
	Osimertinib (N=143)	Placebo (N=73)
<i>Osimertinib</i>	15 (10,5)	51 (69,9)
<i>Ramucirumab</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Zytotoxische Chemotherapie	21 (14,7)	11 (15,1)
<i>Docetaxel</i>	3 (2,1)	2 (2,7)
<i>Etoposid</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>Gemcitabin</i>	3 (2,1)	1 (1,4)
<i>Gimeracil; Oteracil-Kalium; Tegafur</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Irinotecan</i>	1 (0,7)	1 (1,4)
<i>Paclitaxel</i>	7 (4,9)	2 (2,7)
<i>Paclitaxel Nanopartikel albumingebunden</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>Pemetrexed</i>	13 (9,1)	6 (8,2)
<i>Vinorelbin</i>	3 (2,1)	0 (0,0)
Platinhaltige Chemotherapie	19 (13,3)	7 (9,6)
<i>Carboplatin</i>	15 (10,5)	6 (8,2)
<i>Cisplatin</i>	5 (3,5)	1 (1,4)
<i>Nedaplatin</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
Immuntherapie	5 (3,5)	1 (1,4)
<i>Atezolizumab</i>	3 (2,1)	1 (1,4)
<i>Nivolumab</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Sintilimab</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Andere	3 (2,1)	2 (2,7)
<i>Antineoplastische Arzneimittel in der Erprobung</i>	0 (0,0)	2 (2,7)
<i>Andere antineoplastische Wirkstoffe</i>	2 (1,4)	0 (0,0)
<i>PD-1/PD-L1 Inhibitoren</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Radiotherapie	21 (14,7)	6 (8,2)
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). Alle Folgebehandlungen mit Antikrebstherapien sind aufgeführt. Jede Folgebehandlung, die ein/eine Patient:in erhalten hatte, wird zusammengefasst. Daher ist eine Mehrfacherfassung eines/einer Patient:in möglich. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)		

Nach Behandlungsende mit der Studienmedikation erhielten insgesamt 29,4% der Patient:innen im Osimertinib-Arm (n=42) und 78,1% der Patient:innen im Placebo-Arm (n=57) eine Folgetherapie. Darunter waren zielgerichtete Therapien bei 28 der 42 Patient:innen im Osimertinib-Arm sowie bei allen 57 Patient:innen im Placebo-Arm als Folgetherapie zu verzeichnen, vorrangig war dies eine Behandlung mit Osimertinib (open-label) (bei 15 der 42 Patient:innen im Osimertinib-Arm und bei 51 der 57 Patient:innen im Placebo-Arm). Eine zytotoxische Chemotherapie als Folgetherapie erhielten die Hälfte der Patient:innen im Osimertinib-Arm mit einer Folgetherapie und 11 der 57 Patient:innen im Placebo-Arm mit einer Folgetherapie, platinhaltige Chemotherapien erhielten 19 Patient:innen im Osimertinib-Arm und 7 Patient:innen im Placebo-Arm. Eine Immuntherapie oder eine Behandlung mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln erfolgte erwartungsgemäß bei sehr wenigen Patient:innen. Zudem erhielten 21 Patient:innen im Osimertinib-Arm eine Radiotherapie, im Placebo-Arm waren dies 6 Patient:innen.

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 4-19: Operationalisierung von Endpunkt PFS

Studie	Operationalisierung
LAURA	PFS <u>Definition</u> Der Endpunkt PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung 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 (d.h. Datum der Progression oder der Zensurierung - Datum der Randomisierung + 1). Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse keinen Progress erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren RECIST Version 1.1.-Bewertung zensiert. Wenn ein/e Patient:in jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr konsekutiven verpassten Visiten einen Progress erlitt oder verstarb, wurde der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren RECIST Version 1.1.-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert (Anmerkung: Eine nicht auswertbare Visite gilt nicht als versäumte Visite). Wenn ein/e Patient:in keine post-Baseline Bewertungen oder keine Daten zur Baseline aufwies, wurde der/die Patient:in an Tag 1 zensiert, es sei denn, der/die Patient:in verstarb innerhalb von zwei Visiten nach Baseline. <u>Erhebung</u> Die Erhebung erfolgte verblindet und wurde durch BICR gemäß RECIST (Version 1.1) Kriterien bewertet. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ableitung des p-Werts erfolgte mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten. Das HR mit dem dazugehörigen 95%-KI wurde direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde mittels Kaplan-Meier-Methode, das 95%-KI für die mediane Zeit basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) unterschieden sich die medianen Nachbeobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 16,43 Monate (Osimertinib: 21,98 Monate; Placebo: 5,55 Monate). Da das Ende der Beobachtungszeit jedoch u.a. an das Erreichen eines Ereignisses (Progress oder Tod) gekoppelt ist und andere Gründe, wie Rücknahme der Einverständniserklärung oder lost to Follow-up, die eine informative Zensierung auslösen können, nur selten aufgetreten sind, wird nicht von einer relevanten Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ausgegangen (6).

Unter Einbezug 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.

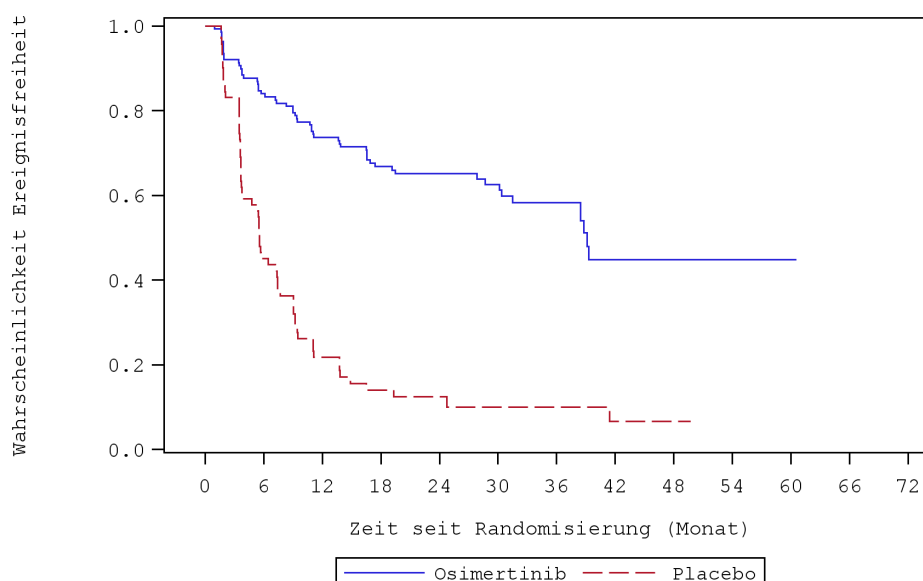
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt PFS – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib (N=143 ^a)		Placebo (N=73 ^a)		Osimertinib vs. Placebo
	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
PFS ^e	57 (39,9)	39,13 [31,51; NE]	63 (86,3)	5,55 [3,71; 7,43]	0,16 [0,10; 0,24] <0,001
Progression nach RECIST	53 (37,1)	-	62 (84,9)	-	-
Zielläsionen ^f	23 (16,1)	-	16 (21,9)	-	-
Nicht- Zielläsionen ^f	6 (4,2)	-	5 (6,8)	-	-
Neue Läsionen ^f	29 (20,3)	-	45 (61,6)	-	-
Tod	4 (2,8)	-	1 (1,4)	-	-
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl analysierter Patient:innen. b: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Das HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: PFS-Ereignisse, die nicht innerhalb von zwei geplanten Visiten (plus Visitenfenster) nach der letzten auswertbaren Bewertung (oder Randomisierung) eingetreten sind, werden zensiert. f: Zielläsionen, nicht-Zielläsionen und neue Läsionen sind nicht unbedingt einander ausschließende Kategorien. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6)					

Die Zeit bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Therapie mit Osimertinib im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant verlängert werden (Tabelle 4-21). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug unter der Behandlung mit Osimertinib 39,13 Monate, unter der Behandlung mit Placebo hingegen nur 5,55 Monate. Somit wurde eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit von ca. 34 Monaten im Osimertinib-Arm erreicht. Das Risiko im Beobachtungszeitraum eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben war im Osimertinib-Arm statistisch signifikant um 84% reduziert (HR [95%-KI]: 0,16 [0,10; 0,24]; p<0,001).

Dieser Effekt lässt sich durch den ebenfalls erhobenen Endpunkt ZNS PFS (beurteilt durch einen Neuroradiologen (BICR)) bestätigen. So ließ sich das Risiko, einen Progress im ZNS zu entwickeln oder zu versterben, unter der Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant um 83% reduzieren (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,32]; $p < 0,001$) (6).

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4) zeigen eindrücklich den Vorteil von Osimertinib gegenüber Placebo hinsichtlich des PFS, welcher sich bereits ab Monat 3 zeigt und im Laufe der Studienzeit aufrechterhalten bleibt. Der Anteil der Patient:innen, die im Osimertinib-Arm am Leben waren und progressionsfrei blieben, betrug nach 6 Monaten 84,0% (Placebo: 45,1%), nach 12 Monaten 73,7% (Placebo: 21,8%), nach 24 Monaten 65,1% (Placebo: 12,5%) und nach 36 Monaten 58,4% (Placebo: 10,0%) (6).



Osimertinib	143	114	99	83	69	49	28	9	4	2	1	0
Placebo	73	31	15	9	6	4	3	2	1	0		

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: (52)

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 4-22: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
LAURA	EORTC QLQ-C30 <u>Definition</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus Funktions- und Symptomskalen, Einzelsymptomen sowie einem Score zur allgemeinen Lebensqualität/Gesundheitszustand 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 die allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es 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 durch Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Bei den Symptomskalen indiziert ein höherer Wert eine stärkere Symptomlast. <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde an Tag 1, zu Woche 4 (± 2 Tage), Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben. Die Erhebung erfolgte verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten zur Ableitung des p-Werts. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken berechnet. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung erfolgte mittels KM-Methodik, das zugehörige 95%-KI wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley ermittelt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. Es werden die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und die mediane Zeit bis zum Erreichen der klinisch relevanten Verschlechterung mit 95%-KI nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zeit bis zur ersten (einmaligen) Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 10 Punkten (d.h. ein Anstieg von min. 10 Punkten auf der Skala). Patient:innen mit ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite davor zensiert. Ereignisse, die danach auftreten, werden nicht berücksichtigt. Patient:innen mit Baseline-Werten, die nicht die Kriterien für eine Verschlechterung erfüllen und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert. Dies schließt auch Patient:innen ein, die aufgrund eines bereits zu hohen Baseline-Wertes keine Verschlechterung mehr erfahren können.

Studie	Operationalisierung
	Patient:innen, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Visiten nach letzter PRO-Bewertung, bei der der relevante Score evaluiert werden konnte, ohne eine Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Dies gilt nur, wenn vor dem Tod des/der Patient:in keine zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten beobachtet wurden. Falls der Tod nach zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten eintrat, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung vor den fehlenden Visiten zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder Post-Baseline werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht zum Verlauf der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-23: 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) erfolgte doppelt verblindet. Nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression war jedoch eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zum primären Datenschnitt vom 05.01.2024 waren in beiden Behandlungsarmen bis zur Woche 32 hoch (Tabelle 4-24) und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 86,1% und im Kontrollarm bei mindestens 72,7%. Hiernach fiel die Rücklaufquote für den Placebo-Arm erstmalig unter 70%, während die Rücklaufquote für den Osimertinib bis Woche 168 konstant über 70% blieb. Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich um 11,21 Monate (Osimertinib: 23,92 Monate; Placebo: 12,71 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

Außerdem wurde entgegen der Planung gemäß SAP die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ohne Notwendigkeit einer Bestätigung zur nachfolgenden Visite ausgewertet, um das Verzerrungspotential durch die Definition der Ereignisse für die Analyse weiter zu reduzieren (5).

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

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 4-24 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 32 konstant über 70%.

Tabelle 4-24: 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 n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
LAURA				
Baseline	131/141	68/73	92,9	93,2
Woche 4	130/140	66/73	92,9	90,4
Woche 8	128/138	58/72	92,8	80,6
Woche 16	119/132	48/66	90,2	72,7
Woche 24	110/127	43/54	86,6	79,6
Woche 32	105/122	30/41	86,1	73,2
Woche 40	108/120	23/34	90,0	67,6
Woche 48	100/113	25/31	88,5	80,6

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
Woche 56	88/111	13/25	79,3	52,0
Woche 64	93/109	15/22	85,3	68,2
Woche 72	90/108	13/20	83,3	65,0
Woche 80	88/104	9/13	84,6	69,2
Woche 88	79/95	8/12	83,2	66,7
Woche 96	79/87	6/10	90,8	60,0
Woche 104	71/80	8/9	88,8	88,9
Woche 112	63/73	4/7	86,3	57,1
Woche 120	61/67	3/6	91,0	50,0
Woche 128	52/56	2/6	92,9	33,3
Woche 136	44/52	3/5	84,6	60,0
Woche 144	39/43	3/4	90,7	75,0
Woche 152	35/39	2/4	89,7	50,0
Woche 160	30/34	2/4	88,2	50,0
Woche 168	22/28	3/3	78,6	100
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Der Fragebogen hat ein Ausfülldatum und mindestens eine nicht fehlende Subskala. b: Einer zu Beginn der Studie und einer zu jedem geplanten Bewertungszeitpunkt. Ausgeschlossen sind zwei Patient:innen, die Analphabeten waren und daher vom Ausfüllen des Fragebogens befreit wurden. 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: (6)				

4.3.1.3.3.2 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-25: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen					
Fatigue	102/143 (71,3)	1,8 [1,0; 3,6]	41/73 (56,2)	5,3 [1,9; 11,1]	1,42 [1,01; 2,00] 0,0454
Schmerzen	95/143 (66,4)	3,6 [1,9; 5,5]	45/73 (61,6)	5,6 [1,9; 7,3]	1,07 [0,75; 1,53] 0,6931
Übelkeit und Erbrechen	61/143 (42,7)	27,5 [18,5; 42,8]	22/73 (30,1)	28,8 [10,2; NE]	1,07 [0,65; 1,75] 0,7919
Dyspnoe	90/143 (62,9)	3,6 [1,9; 5,5]	38/73 (52,1)	4,9 [1,9; NE]	1,24 [0,86; 1,79] 0,2475
Schlaflosigkeit	78/143 (54,5)	9,2 [5,5; 21,5]	26/73 (35,6)	23,9 [9,1; NE]	1,39 [0,91; 2,12] 0,1242
Appetitverlust	82/143 (57,3)	5,6 [2,1; 14,8]	33/73 (45,2)	11,4 [7,3; NE]	1,28 [0,86; 1,89] 0,2223
Verstopfung	72/143 (50,3)	14,7 [9,2; 25,7]	24/73 (32,9)	22,0 [9,2; NE]	1,32 [0,85; 2,06] 0,2133
Diarrhö	95/143 (66,4)	3,7 [3,6; 5,6]	33/73 (45,2)	10,5 [7,4; 18,8]	1,79 [1,25; 2,57] 0,0016
Finanzielle Schwierigkeiten	50/143 (35,0)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1)	NE [NE; NE]	0,98 [0,59; 1,63] 0,9316

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen zeigten bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte auf der Skala) signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Osimertinib und Placebo für zwei Symptomskalen. Für das Item „Fatigue“ trat im Osimertinib-Arm bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts für 71,3% der Patient:innen eine klinisch relevante Verschlechterung ein, die mediane Zeit betrug 1,8 Monate. Im Placebo-Arm waren dies 56,2% der Patient:innen, die mediane Zeit betrug 5,3 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,42 [1,01; 2,00]; p=0,0454). Für die Symptomskala „Diarrhö“ trat bei 66,4% der Patient:innen im Osimertinib-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung ein, im Vergleich zu 45,2% der Patient:innen im Placebo-Arm. Die mediane Zeit betrug für den Osimertinib-Arm 3,7 Monate und für den Placebo-Arm 10,5 Monate. Der Behandlungseffekt war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,79 [1,25; 2,57]; p=0,0016).

Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-13 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 in den einzelnen Symptomskalen.

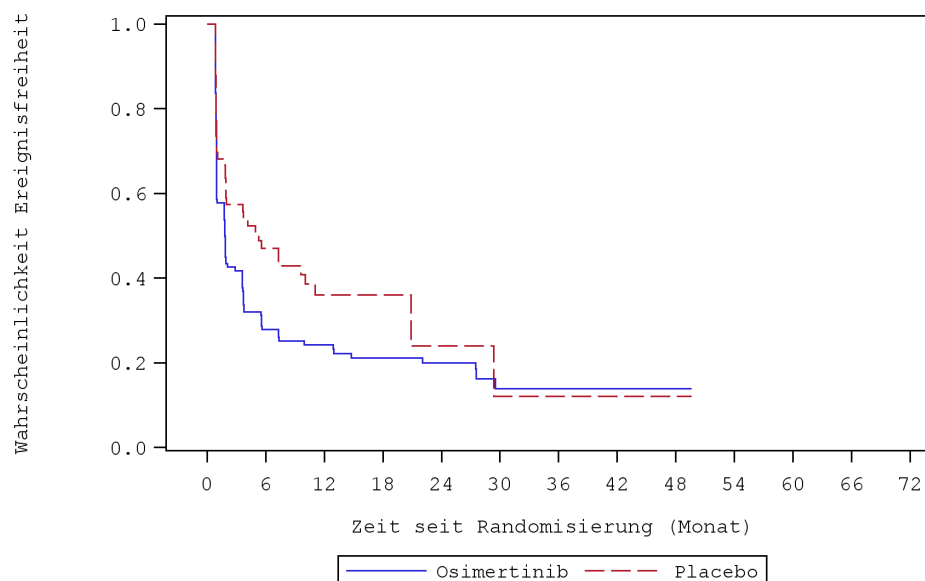
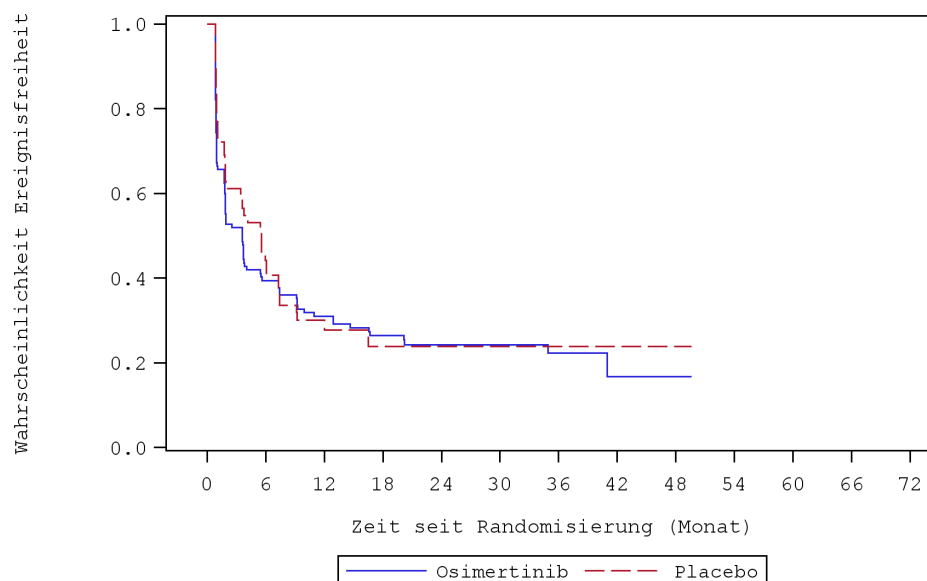


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

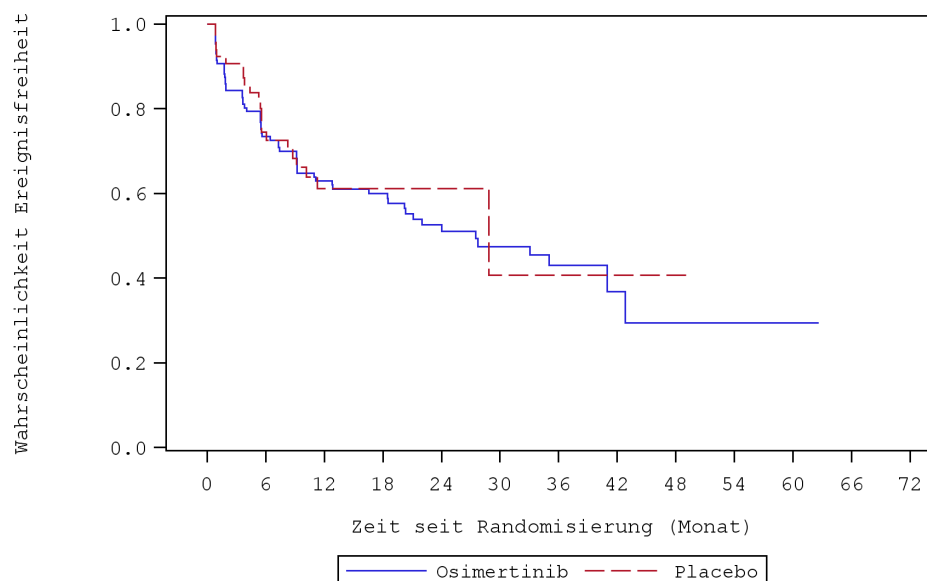


Osimertinib	143	47	35	28	21	15	10	3	2	0
Placebo	73	25	12	5	2	2	1	1	1	0

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

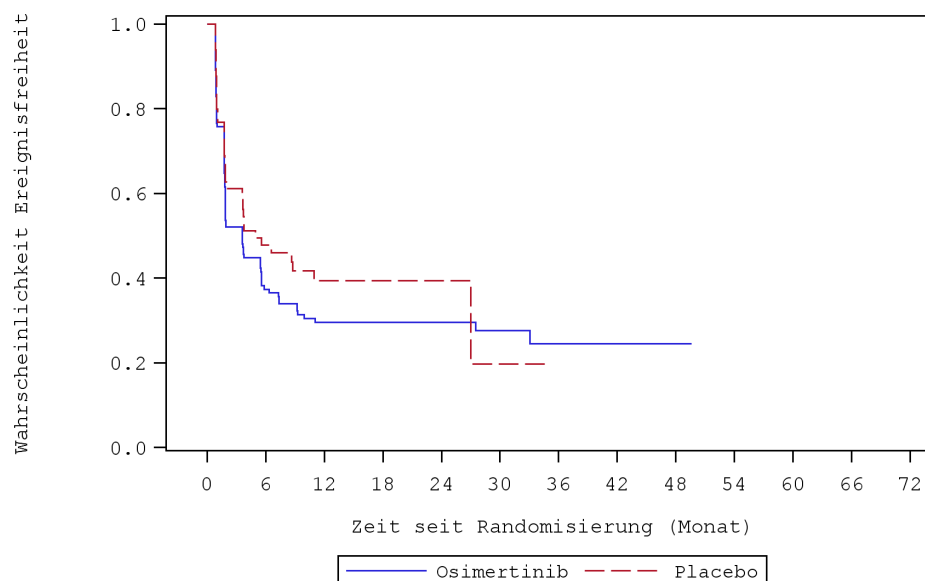


Osimertinib	143	86	66	55	34	24	15	6	2	1	1	0
Placebo	73	40	18	7	3	2	1	1	1	0		

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

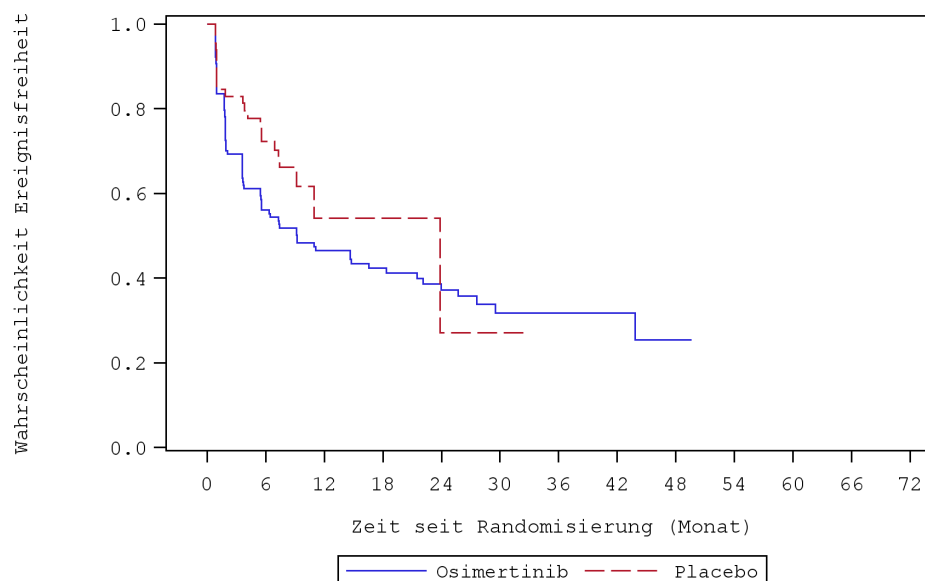


Osimertinib	143	44	30	25	17	12	5	2	1	0
Placebo	73	28	12	4	2	1	0			

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	66	47	38	25	15	12	6	2	0
Placebo	73	39	18	6	1	1	0			

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

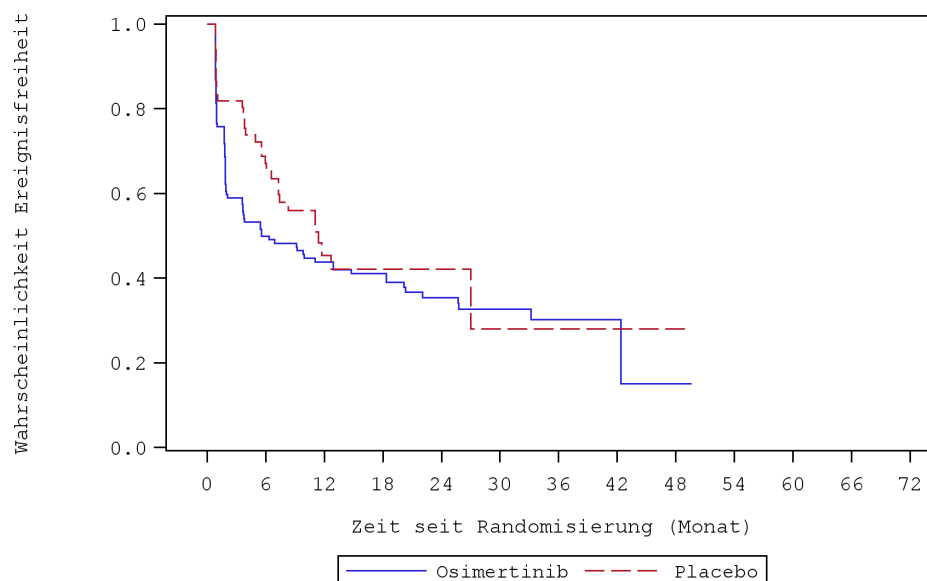
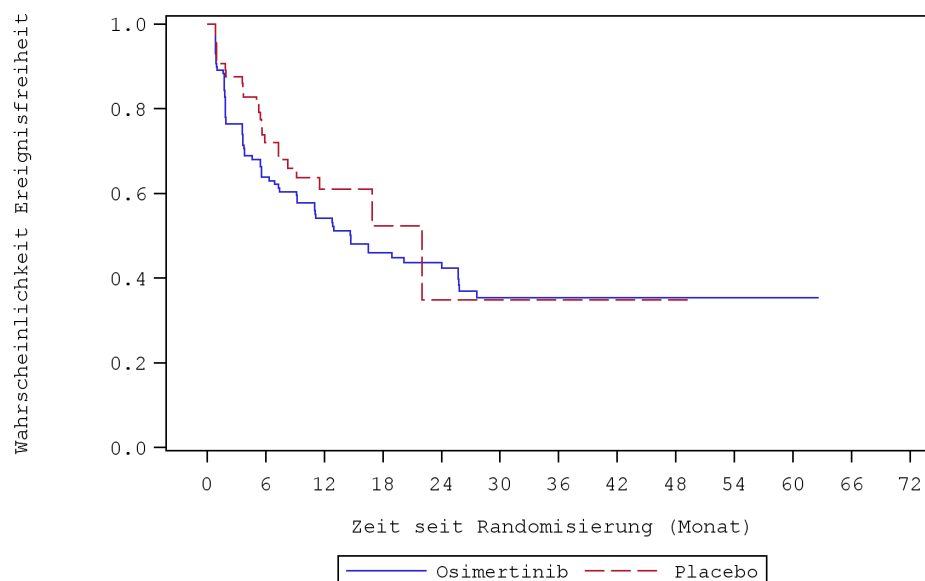


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

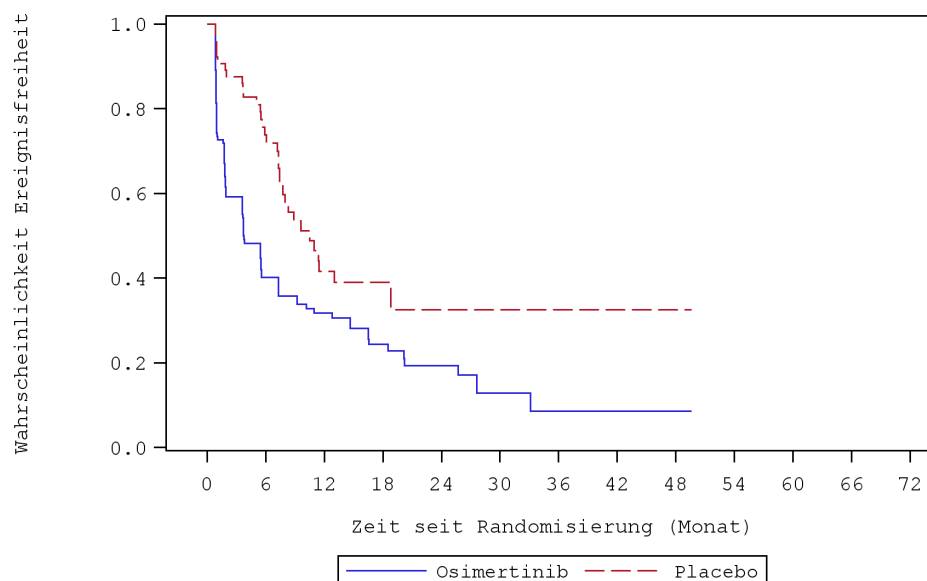


Osimertinib	143	75	56	41	33	19	12	5	2	1	1	0
Placebo	73	40	20	6	2	2	1	1	1	0		

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	45	28	17	9	3	2	1	1	0
Placebo	73	41	17	7	2	2	1	1	1	0

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

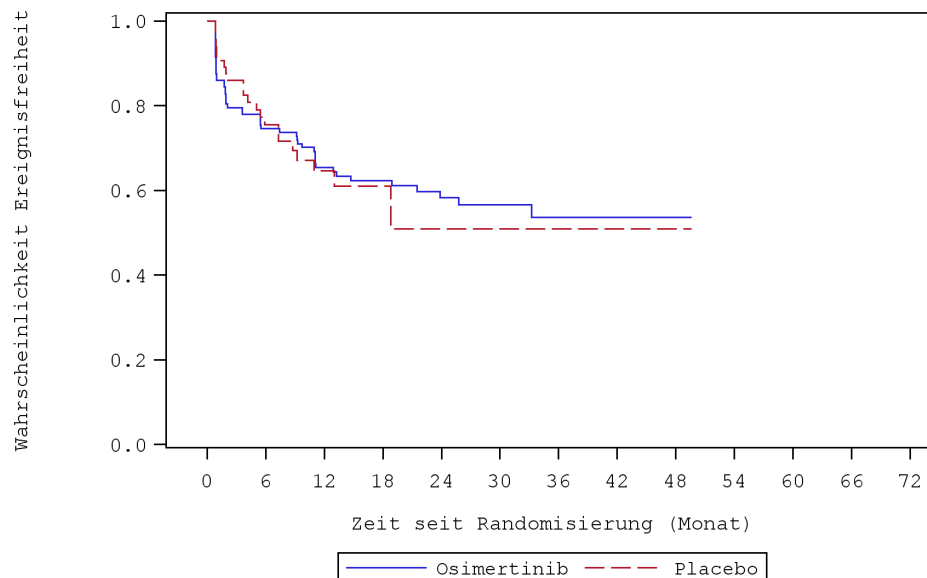


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (52)

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 4-26: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
LAURA	EORTC QLQ-LC13 <u>Definition</u> 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 (wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Alopezie) und Schmerzmedikation umfasst. Mit Ausnahme einer mehrstufigen Skala für Dyspnoe handelt es sich um Einzelwerte. Die Skala für Dyspnoe wurde 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 durch Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Niedrigere Werte stehen für eine weniger ausgeprägte Symptomatik. <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-LC13-Fragebogen wurde wöchentlich (± 2 Tage), beginnend ab Tag 1 bis Tag 57 (± 3 Tage) und danach alle 4 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben. Die Erhebung erfolgte verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten zur Ableitung des p-Werts. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken berechnet. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung erfolgte mittels KM-Methodik, das zugehörige 95%-KI wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley ermittelt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. Es werden die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und die mediane Zeit bis zum Erreichen der klinisch relevanten Verschlechterung mit 95%-KI nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zeit bis zur ersten (einmaligen) Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 10 Punkten (d.h. ein Anstieg von mind. 10 Punkten auf der Skala). Patient:innen mit ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite davor zensiert. Ereignisse, die danach auftreten, werden nicht berücksichtigt.

Studie	Operationalisierung
	Patient:innen mit Baseline-Werten, die nicht die Kriterien für eine Verschlechterung erfüllen und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert. Dies schließt auch Patient:innen ein, die aufgrund eines bereits zu hohen Baseline-Wertes keine Verschlechterung mehr erfahren können. Patient:innen, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Visiten nach letzter PRO-Bewertung, bei der der relevante Score evaluiert werden konnte, ohne eine Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Dies gilt nur, wenn vor dem Tod des/der Patient:in keine zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten beobachtet wurden. Falls der Tod nach zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten eintrat, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung vor den fehlenden Visiten zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder Post-Baseline werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht zum Verlauf der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC-QLQ-LC13 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Fragebogens EORTC-QLQ-LC13 erfolgte doppelt verblindet, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Die Rücklaufquoten des EORTC-QLQ-LC13 Fragebogens zum primären Datenschnitt vom 05.01.2024 waren in beiden Behandlungsarmen bis zur Woche 32 hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 87,7% und im Kontrollarm bei mindestens 73,2%. Hiernach fiel die Rücklaufquote für den Placebo-Arm erstmalig unter 70%, während die Rücklaufquote für den Osimertinib-Arm bis Woche 172 konstant über 70% blieb. Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich um 11,60 Monate (Osimertinib: 24,84 Monate; Placebo: 13,24 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

Außerdem wurde entgegen der Planung gemäß SAP die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ohne Notwendigkeit einer Bestätigung zur nachfolgenden Visite ausgewertet, um das Verzerrungspotential durch die Definition der Ereignisse für die Analyse weiter zu reduzieren (5). Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-LC13 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 4-28 zeigt die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-LC13. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 32 konstant über 70%.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
LAURA				
Baseline	131/141	68/73	92,9	93,2
Woche 2	139/141	71/73	98,6	97,3
Woche 3	129/141	64/73	91,5	87,7
Woche 4	132/140	70/73	94,3	95,9
Woche 5	125/140	66/73	89,3	90,4
Woche 6	125/140	67/73	89,3	91,8
Woche 7	125/140	64/73	89,3	87,7
Woche 8	128/138	58/72	92,8	80,6
Woche 12	124/134	63/69	92,5	91,3
Woche 16	120/132	48/66	90,9	72,7

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
Woche 20	118/129	55/58	91,5	94,8
Woche 24	111/127	43/54	87,4	79,6
Woche 28	106/124	35/42	85,5	83,3
Woche 32	107/122	30/41	87,7	73,2
Woche 36	105/121	25/38	86,8	65,8
Woche 40	108/120	24/34	90,0	70,6
Woche 44	96/115	23/31	83,5	74,2
Woche 48	100/113	25/31	88,5	80,6
Woche 52	94/113	19/26	83,2	73,1
Woche 56	88/111	13/25	79,3	52,0
Woche 60	97/110	17/24	88,2	70,8
Woche 64	94/109	15/22	86,2	68,2
Woche 68	89/108	11/20	82,4	55,0
Woche 72	90/108	13/20	83,3	65,0
Woche 76	88/105	7/15	83,8	46,7
Woche 80	89/104	9/13	85,6	69,2
Woche 84	83/98	10/13	84,7	76,9
Woche 88	79/95	8/12	83,2	66,7
Woche 92	77/90	8/11	85,6	72,7
Woche 96	79/87	6/10	90,8	60,0
Woche 100	67/83	7/9	80,7	77,8
Woche 104	70/80	8/9	87,5	88,9
Woche 108	69/76	5/9	90,8	55,6
Woche 112	62/73	4/7	84,9	57,1
Woche 116	64/72	4/7	88,9	57,1
Woche 120	61/67	3/6	91,0	50,0
Woche 124	47/60	2/6	78,3	33,3
Woche 128	51/56	2/6	91,1	33,3
Woche 132	49/54	4/6	90,7	66,7
Woche 136	44/52	3/5	84,6	60,0
Woche 140	43/50	3/5	86,0	60,0
Woche 144	39/43	3/4	90,7	75,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
Woche 148	37/40	3/4	92,5	75,0
Woche 152	35/39	2/4	89,7	50,0
Woche 156	32/36	2/4	88,9	50,0
Woche 160	30/34	2/4	88,2	50,0
Woche 164	28/32	3/3	87,5	100
Woche 168	22/28	3/3	78,6	100
Woche 172	18/22	3/3	81,8	100
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Der Fragebogen hat ein Ausfülldatum und mindestens eine nicht fehlende Subskala. b: Einer zu Beginn der Studie und einer zu jedem geplanten Bewertungszeitpunkt. Ausgeschlossen sind zwei Patient:innen, die Analphabeten waren und die daher vom Ausfüllen dieses Fragebogens befreit wurden. 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: (6)				

4.3.1.3.4.2 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

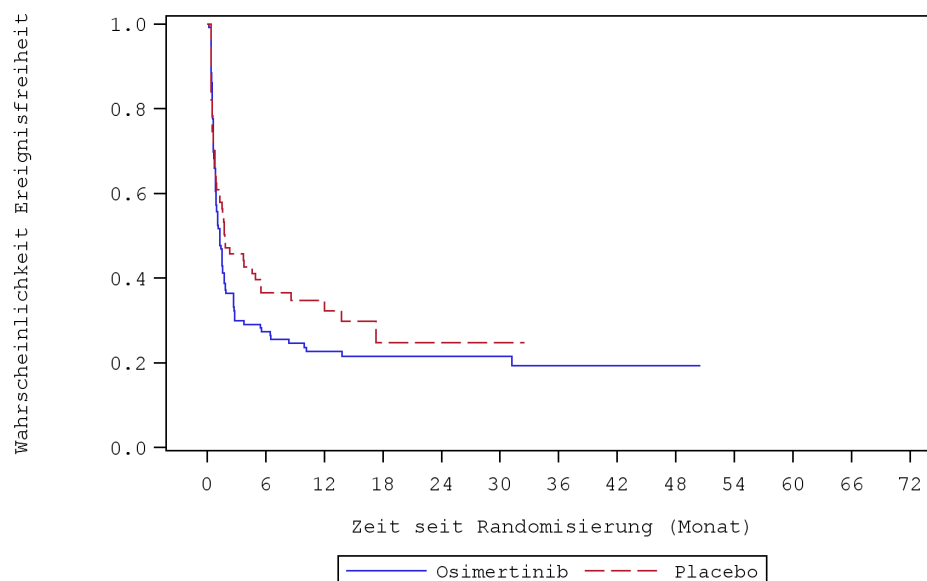
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen					
Husten	99/143 (69,2)	1,3 [0,9; 1,6]	46/73 (63,0)	1,8 [0,9; 5,5]	1,23 [0,87; 1,73] 0,2347
Hämoptyse	49/143 (34,3)	33,1 [24,8; NE]	17/73 (23,3)	NE [NE; NE]	1,30 [0,76; 2,20] 0,3377
Dysphagie	62/143 (43,4)	20,2 [9,3; NE]	28/73 (38,4)	NE [NE; NE]	0,99 [0,63; 1,55] 0,9536
Schmerzen in Armen oder Schultern	93/143 (65,0)	4,6 [1,6; 6,4]	34/73 (46,6)	8,7 [3,6; NE]	1,39 [0,96; 2,02] 0,0796
Schmerzen in anderen Körperteilen	84/143 (58,7)	3,6 [1,4; 11,0]	46/73 (63,0)	4,4 [1,1; 7,4]	0,89 [0,61; 1,28] 0,5238
Schmerzen in der Brust	86/143 (60,1)	2,7 [1,4; 6,4]	36/73 (49,3)	8,3 [2,7; NE]	1,26 [0,87; 1,84] 0,2224
Wunder Mund	90/143 (62,9)	1,4 [0,9; 5,5]	40/73 (54,8)	7,3 [2,8; 12,0]	1,30 [0,91; 1,87] 0,1533
Dyspnoe	110/143 (76,9)	1,1 [0,9; 1,3]	48/73 (65,8)	1,9 [0,8; 6,4]	1,43 [1,04; 1,98] 0,0301
Periphere Neuropathie	87/143 (60,8)	4,6 [1,6; 6,4]	35/73 (47,9)	9,2 [4,5; NE]	1,43 [0,99; 2,07] 0,0600
Alopezie	44/143 (30,8)	47,5 [30,4; NE]	20/73 (27,4)	NE [NE; NE]	1,00 [0,59; 1,71] 0,9984
Einnahme von Schmerzmitteln	7/143 (4,9)	2,7 [0,5; NE]	1/73 (1,4)	NE [NE; NE]	3,25 [0,79; 13,37] 0,1031

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Anzahl an Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen zeigten bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte auf der Skala) für das Item „Dyspnoe“ einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Osimertinib-Arm trat bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts für 76,9% (110/143) der Patient:innen eine klinisch relevante Verschlechterung ein, die mediane Zeit betrug 1,1 Monate. Im Placebo-Arm waren dies 65,8% (48/73), die mediane Zeit betrug 1,9 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,43 [1,04; 1,98]; p=0,0301).

Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-24 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den EORTC QLQ-LC13 in den einzelnen Symptomskalen.



Osimertinib	143	31	21	19	14	11	7	4	1	0
Placebo	73	23	13	5	2	1	0			

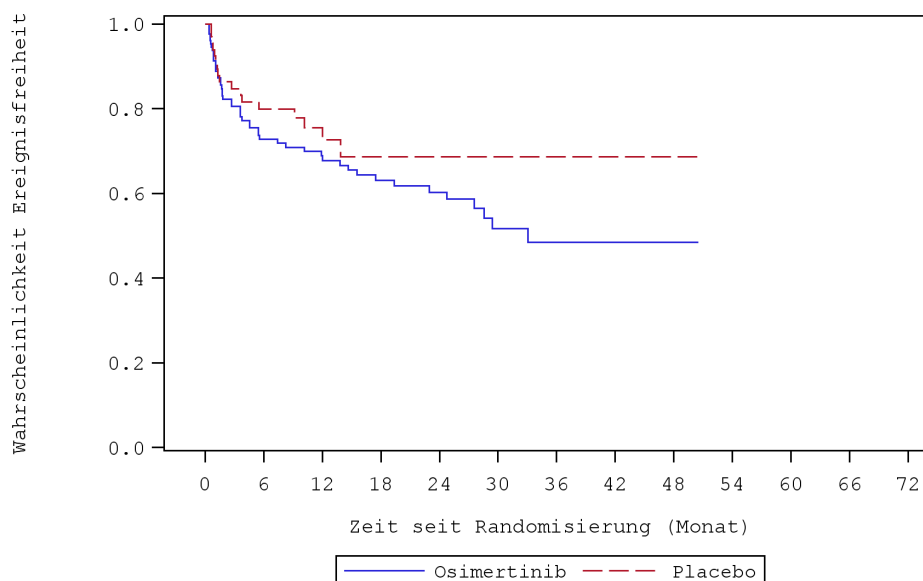
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Husten aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

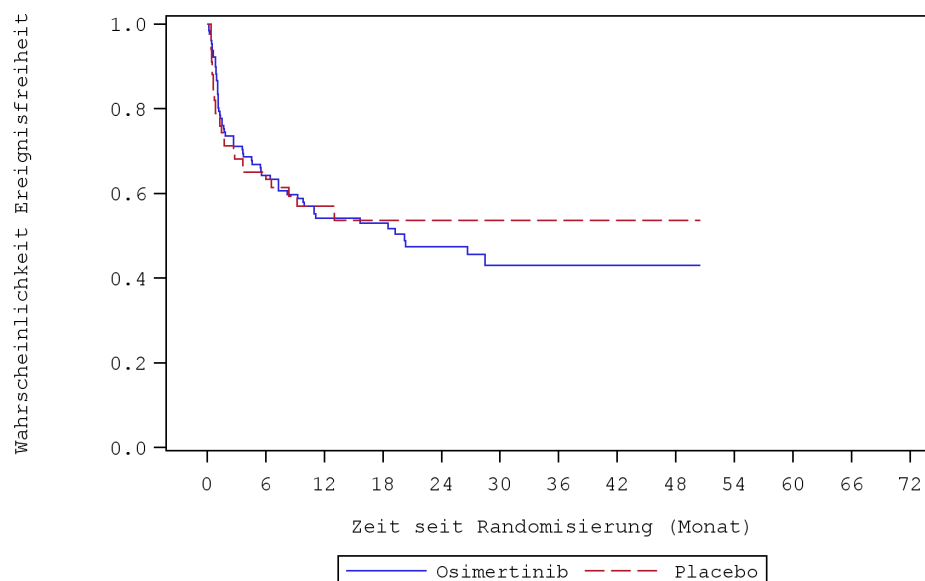


Osimertinib	143	80	62	52	37	21	13	5	1	0
Placebo	73	48	25	9	3	3	1	1	1	0

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Hämoptyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



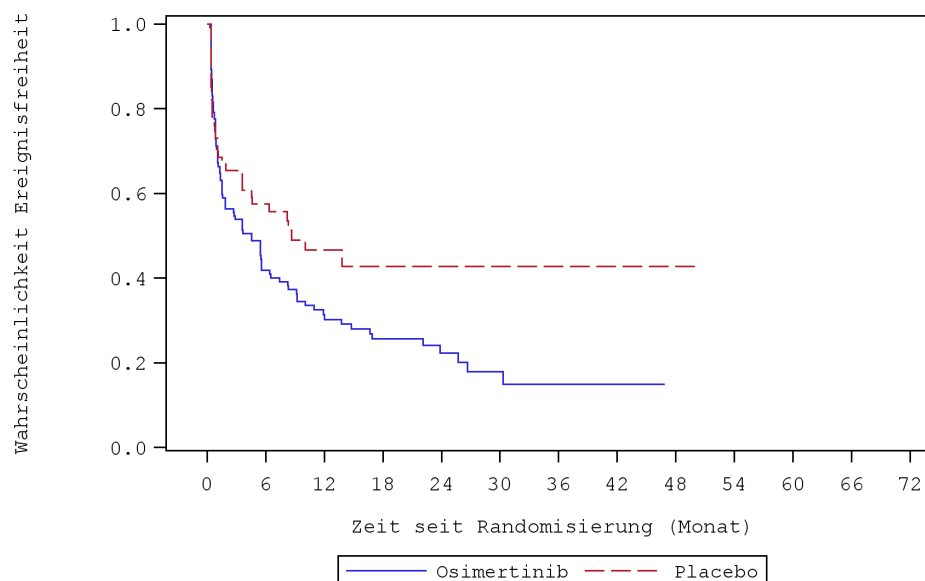
Osimertinib	143	72	52	45	30	16	9	4	1	0
Placebo	73	37	18	6	2	2	1	1	1	0

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Dysphagie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

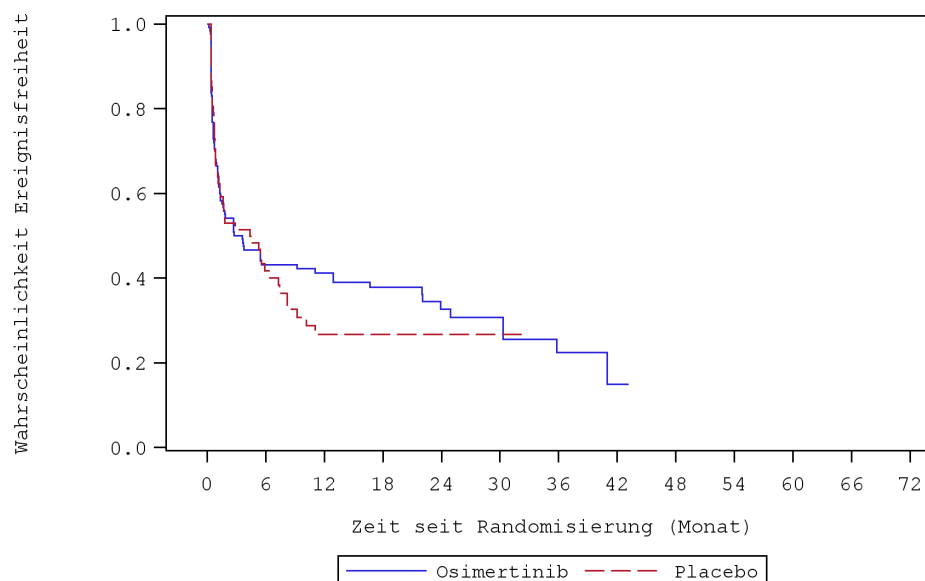


Osimertinib	143	47	27	21	11	6	3	1	0
Placebo	73	34	14	7	3	2	1	1	0

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in Armen oder Schultern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

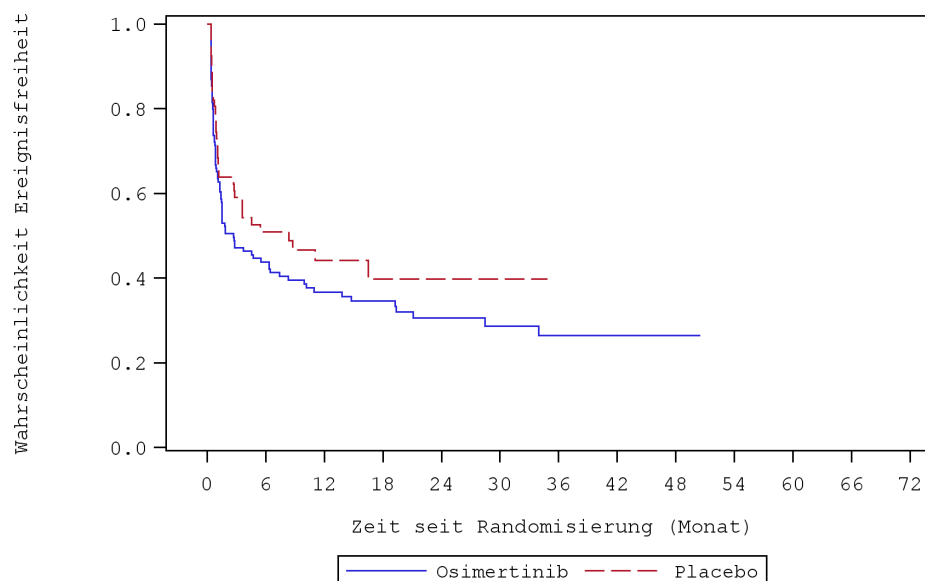


Osimertinib	143	48	38	28	18	12	6	2	0
Placebo	73	25	11	4	1	1	0		

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in anderen Körperteilen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

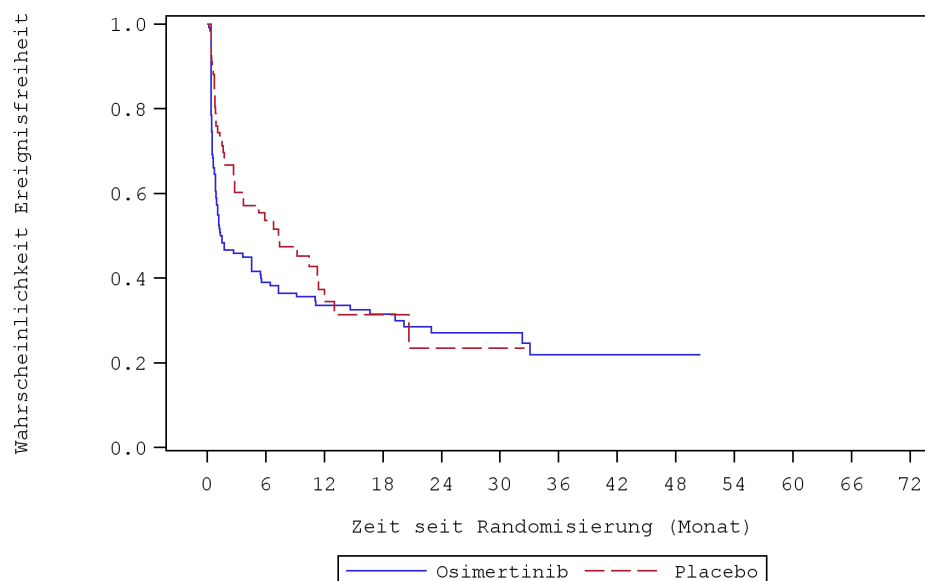


Osimertinib	143	51	35	30	21	15	10	5	1	0
Placebo	73	29	15	7	2	2	0			

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Schmerzen in der Brust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

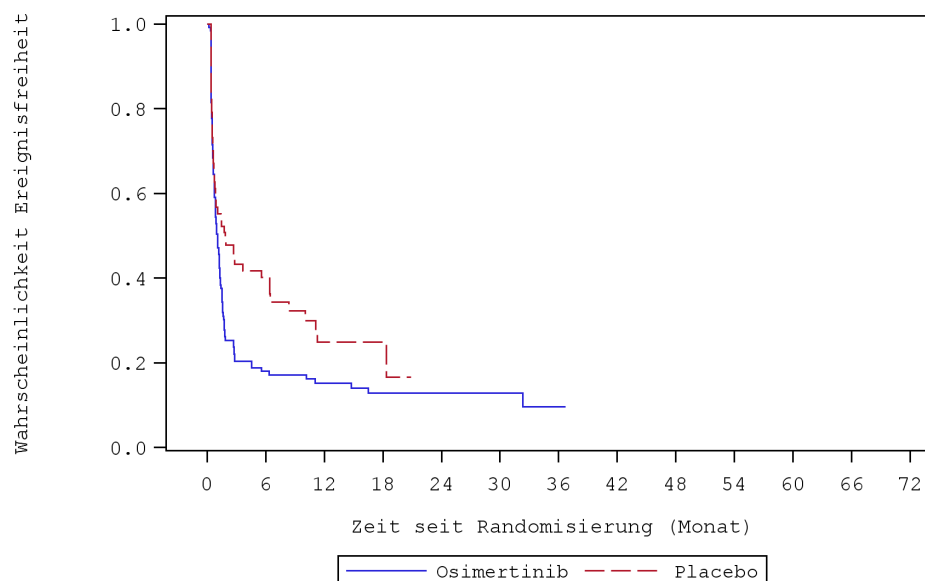


Osimertinib	143	46	33	25	18	12	8	2	1	0
Placebo	73	30	12	4	1	1	0			

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala –Wunder Mund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

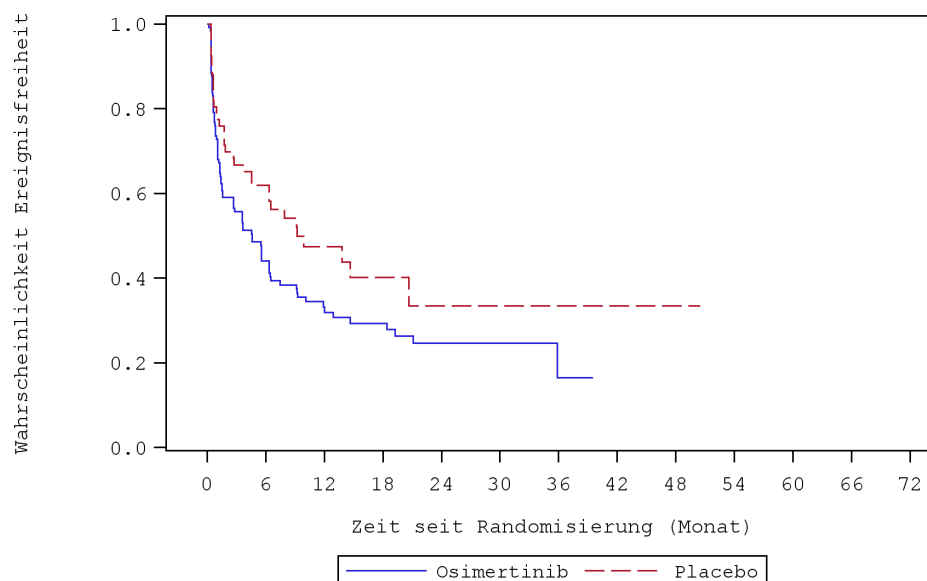


Osimertinib	143	22	14	9	5	4	1	0
Placebo	73	24	8	3	0			

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



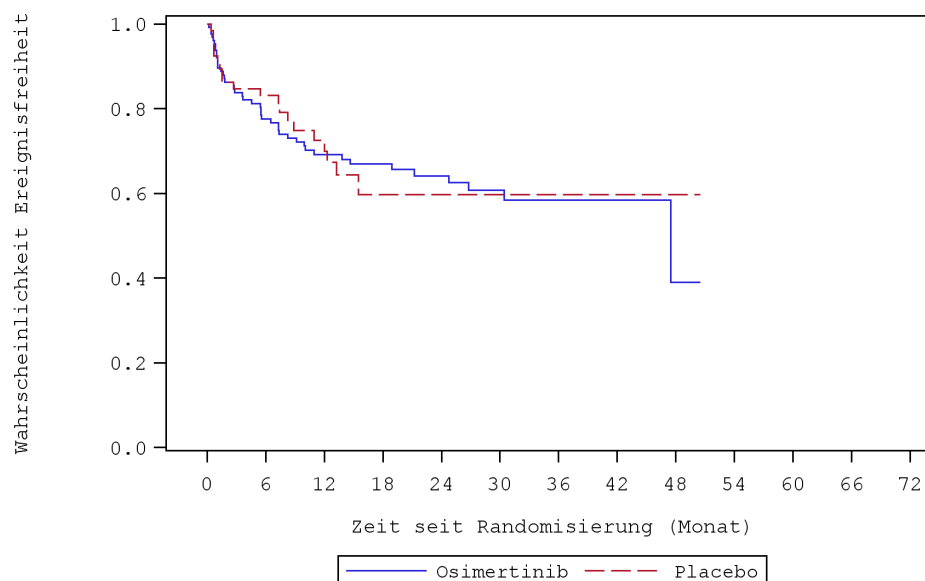
Osimertinib	143	47	26	20	14	6	2	0		
Placebo	73	35	15	7	3	3	1	1	1	0

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Periphere Neuropathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



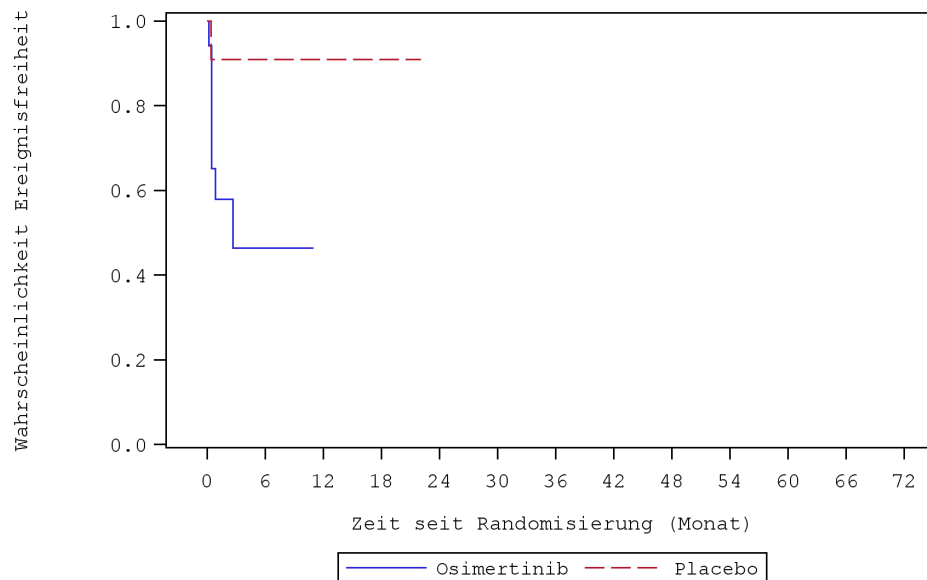
Osimertinib	143	87	63	55	40	27	19	10	1	0
Placebo	73	48	27	9	4	3	1	1	1	0

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Alopezie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	3	0		
Placebo	73	2	2	1	0

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-LC13 - Symptomskala – Einnahme von Schmerzmitteln aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

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 4-30: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
LAURA	EQ-5D VAS <u>Definition</u> Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes der Patient:innen. Der EQ-5D 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. <u>Erhebung</u> Der EQ-5D VAS wurde zu Tag 1, zu Woche 4 (± 2 Tage), Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) durch den/die Patient:in ausgefüllt. Außerdem wurde der EQ-5D VAS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben. Die Erhebung erfolgte verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten zur Ableitung des p-Werts. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken berechnet. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung erfolgte mittels KM-Methodik, das zugehörige 95%-KI wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley ermittelt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. Es werden die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und die mediane Zeit bis zum Erreichen der klinisch relevanten Verschlechterung mit 95%-KI nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Im Dossier werden nur die Ergebnisse der EQ-5D VAS dargestellt. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um 15% der Skalenspannweite) wurde unter Verwendung einer MID von 15 Punkten berechnet. Patient:innen mit ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite davor zensiert. Ereignisse, die danach auftreten, werden nicht berücksichtigt. Patient:innen mit Baseline-Werten, die nicht die Kriterien für eine Verschlechterung erfüllen und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert. Dies schließt auch Patient:innen ein, die aufgrund eines bereits zu geringen Baseline-Wertes keine Verschlechterung mehr erfahren können. Patient:innen, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Visiten nach letzter PRO-Bewertung, bei der der relevante Score evaluiert werden konnte, ohne eine Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Dies gilt nur, wenn vor dem Tod des/der Patient:in keine zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten beobachtet wurden. Falls der Tod nach zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten eintrat, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung vor den fehlenden Visiten zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder Post-Baseline werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht zum Verlauf der Mittelwerte ($\pm$ SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung.

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-31: 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS waren bis zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) in beiden Behandlungsarmen bis zur Woche 8 hoch und lagen bis zu diesem Zeitpunkt im Osimertinib-Arm bei mindestens 91,3% und im Kontrollarm bei mindestens 79,2%. Hiernach fiel die Rücklaufquote für den Placebo-Arm erstmalig unter 70%, während die Rücklaufquote für den Osimertinib bis Woche 168 konstant über 70% blieb.

Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich um 11,21 Monate (Osimertinib: 23,92 Monate; Placebo: 12,71 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

Außerdem wurde entgegen der Planung gemäß SAP die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ohne Notwendigkeit einer Bestätigung zur nachfolgenden Visite ausgewertet, um das Verzerrungspotential durch die Definition der Ereignisse für die Analyse weiter zu reduzieren (5).

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

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 4-32 zeigt die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 8 konstant über 70%.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
LAURA				
Baseline	130/141	68/73	92,2	93,2
Woche 4	129/140	65/73	92,1	89,0
Woche 8	126/138	57/72	91,3	79,2
Woche 16	116/132	46/66	87,9	69,7
Woche 24	109/127	43/54	85,8	79,6
Woche 32	104/122	30/41	85,2	73,2
Woche 40	107/120	22/34	89,2	64,7
Woche 48	100/113	25/31	88,5	80,6
Woche 56	87/111	13/25	78,4	52,0
Woche 64	92/109	15/22	84,4	68,2
Woche 72	89/108	13/20	82,4	65,0
Woche 80	88/104	9/13	84,6	69,2
Woche 88	79/95	8/12	83,2	66,7
Woche 96	79/87	6/10	90,8	60,0
Woche 104	71/80	8/9	88,8	88,9
Woche 112	62/73	4/7	84,9	57,1
Woche 120	61/67	3/6	91,0	50,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
Woche 128	52/56	2/6	92,9	33,3
Woche 136	44/52	3/5	84,6	60,0
Woche 144	39/43	3/4	90,7	75,0
Woche 152	35/39	2/4	89,7	50,0
Woche 160	30/34	2/4	88,2	50,0
Woche 168	22/28	3/3	78,6	100,0
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Anzahl an Beobachtungen mit nicht fehlendem Wert. b: Anzahl an erwarteten Beobachtungen. Die erwarteten Beobachtungen wurden anhand der erwarteten Visiten des EORTC QLQ-C30 abgeleitet. Es werden nur Visiten bis Woche 168 angezeigt. 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: (52)				

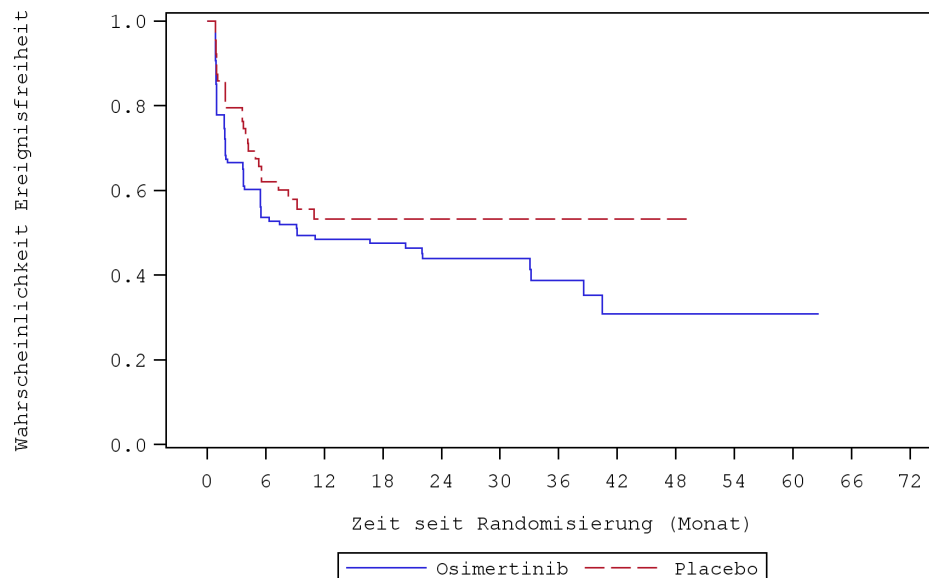
4.3.1.3.5.2 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
EQ-5D Visuelle Analogskala					
EQ-5D VAS	72/143 (50,3)	9,2 [5,5; 33,1]	27/73 (37,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,87; 2,02] 0,1878
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich in der Analyse bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um ≥ 15 Punkte der Skalenspannweite) über den gesamten Auswertungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 4-25 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um ≥ 15 Punkte) für die EQ-5D VAS.



Osimertinib	143	65	52	47	30	20	11	7	2	1	1	0
Placebo	73	34	16	6	2	2	1	1	1	0		

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 15 Punkte) für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

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 4-34: Operationalisierung von Endpunkt PGIS

Studie	Operationalisierung
LAURA	PGIS <u>Definition</u> Der PGIS wurde in der Studie LAURA 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). <u>Erhebung</u> Der PGIS wurde an Tag 1 (Randomisierung) und danach alle 8 Wochen ($\pm$ 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der PGIS zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben. Die Erhebung erfolgte verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten zur Ableitung des p-Werts. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken berechnet. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung erfolgte mittels KM-Methodik, das zugehörige 95%-KI wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley ermittelt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. Es werden die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und die mediane Zeit bis zum Erreichen der klinisch relevanten Verschlechterung mit 95%-KI nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Analyse der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung erfolgte unter Verwendung einer MID von 15% (d.h. ein Anstieg um mind. 1 Punkt auf der Skala). Patient:innen mit ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite davor zensiert. Ereignisse, die danach auftreten, werden nicht berücksichtigt. Patient:innen mit Baseline-Werten, die nicht die Kriterien für eine Verschlechterung erfüllen und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert. Dies schließt auch Patient:innen ein, die aufgrund eines bereits zu hohen Baseline-Wertes keine Verschlechterung mehr erfahren können. Patient:innen, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Visiten nach letzter PRO-Bewertung, bei der der relevante Score evaluiert werden konnte, ohne eine Verschlechterung verstarben, wurden zum Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Dies gilt nur, wenn vor dem Tod des/der Patient:in keine zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten beobachtet wurden. Falls der Tod nach zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten eintrat, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung vor den fehlenden Visiten zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder Post-Baseline werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht zum Verlauf der Mittelwerte ($\pm$ SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-35: 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt PGIS wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor.

Die Rücklaufquoten für den PGIS-Fragebogen waren bis zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) in beiden Behandlungsarmen bis zur Woche 32 hoch und lagen im Osimertinib-Arm bei mindestens 85,2% und im Kontrollarm >70%. Hiernach fiel die Rücklaufquote für den Placebo-Arm erstmalig unter 70%, während die Rücklaufquote für den Osimertinib bis Woche 168 konstant über 70% blieb.

Die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich um 11,21 Monate (Osimertinib: 23,92 Monate; Placebo: 12,71 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

Außerdem wurde entgegen der Planung gemäß SAP die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ohne Notwendigkeit einer Bestätigung zur nachfolgenden Visite ausgewertet, um das Verzerrungspotential durch die Definition der Ereignisse für die Analyse weiter zu reduzieren (5).

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

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 4-36 zeigt die Rücklaufquoten des PGIS. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme bis Woche 32 konstant über 70%.

Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt PGIS – in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
LAURA				
Baseline	131/141	68/73	92,9	93,2
Woche 8	127/138	58/72	92,0	80,6
Woche 16	118/132	47/66	89,4	71,2
Woche 24	109/127	42/54	85,8	77,8
Woche 32	104/122	30/41	85,2	73,2
Woche 40	107/120	22/34	89,2	64,7
Woche 48	100/113	25/31	88,5	80,6
Woche 56	88/111	13/25	79,3	52,0
Woche 64	93/109	15/22	85,3	68,2
Woche 72	90/108	13/20	83,3	65,0
Woche 80	88/104	9/13	84,6	69,2
Woche 88	79/95	8/12	83,2	66,7
Woche 96	79/87	6/10	90,8	60,0
Woche 104	71/80	8/9	88,8	88,9
Woche 112	62/73	4/7	84,9	57,1
Woche 120	61/67	3/6	91,0	50,0
Woche 128	52/56	2/6	92,9	33,3
Woche 136	44/52	3/5	84,6	60,0
Woche 144	39/43	3/4	90,7	75,0
Woche 152	35/39	2/4	89,7	50,0
Woche 160	30/34	2/4	88,2	50,0

Zeitpunkt	Anzahl ausgewerteter Fragebögen ^a / Anzahl erwarteter Fragebögen ^b		Rücklaufquote ^c n (%)	
	Osimertinib n=143	Placebo n=73	Osimertinib	Placebo
Woche 168	22/28	3/3	78,6	100,0
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Anzahl an Beobachtungen mit nicht fehlendem Wert. b: Anzahl an erwarteten Beobachtungen. Die erwarteten Beobachtungen wurden anhand der erwarteten Visiten des EORTC QLQ-C30 abgeleitet. Es werden nur Visiten bis Woche 168 angezeigt. 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: (52)				

4.3.1.3.6.2 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt PGIS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
PGIS	73/143 (51,0)	11,0 [3,8; 25,8]	51/73 (69,9)	3,7 [2,0; 5,6]	0,57 [0,38; 0,84] 0,0046
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Für den Endpunkt PGIS zeigte sich in der Analyse bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Anstieg um ≥ 1 Punkt auf der Skala) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Osimertinib-Arm trat bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bei 51,0% der Patient:innen eine klinisch relevante Verschlechterung ein, die mediane Zeit betrug 11,0 Monate. Im Placebo-Arm waren dies 69,9% der Patient:innen, die mediane Zeit betrug 3,7 Monate. Der Unterschied zwischen beiden Armen ist statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84]; $p=0,0046$).

Abbildung 4-26 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung für den Fragebogen PGIS.

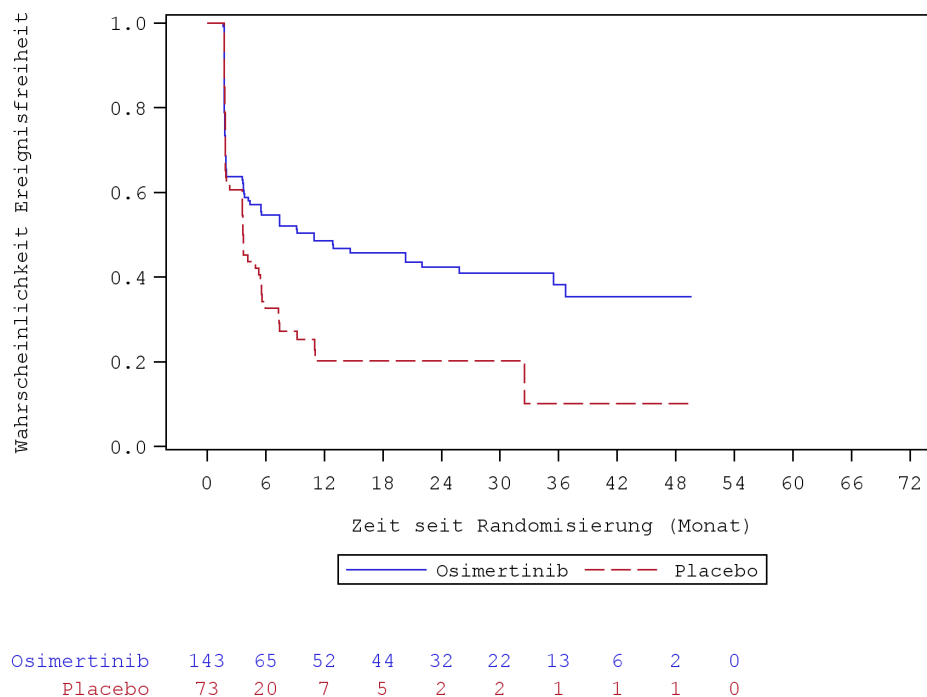


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Anstieg um ≥ 1 Punkt auf der Skala) für den Endpunkt PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

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 4-38: Operationalisierung von Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
LAURA	EORTC QLQ-C30 <u>Definition</u> 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 Studie LAURA wurde die Version 3.0 des Fragebogens verwendet. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands der Patient:innen, im vorliegenden Dossier als EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen bezeichnet, dienen fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie ein Score zur allgemeinen Lebensqualität/Gesundheitszustand. 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 nach Transformation ein Score von 0 bis 100 abgeleitet. Hier bedeutet ein höherer Wert ein besseres Befinden der Patient:innen. <u>Erhebung</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde an Tag 1, zu Woche 4 (± 2 Tage), Woche 8 (± 3 Tage) und danach alle 8 Wochen (± 3 Tage) ausgefüllt. Außerdem wurde der Fragebogen zum Abbruch der Behandlung sowie während des Progressions- bzw. Survival-Follow-up erhoben. Die Erhebung erfolgte verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die Gesamtpopulation (FAS). <u>Analysemethode</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgten mittels Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) gemäß IVRS-Daten zur Ableitung des p-Werts. Das HR mit dazugehörigem 95%-KI wurde mittels U- und V-Statistiken berechnet. Die Berechnung der medianen Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung erfolgte mittels KM-Methodik, das zugehörige 95%-KI wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley ermittelt. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Gesamtpopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. Es werden die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen und die mediane Zeit bis zum Erreichen der klinisch relevanten Verschlechterung mit 95%-KI nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Zeit bis zur ersten (einmaligen) Verschlechterung ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung unter Verwendung einer MID von 10 Punkten (d.h. eine Reduktion von mind. 10 Punkten auf der Skala). Patient:innen mit ≥ 2 aufeinanderfolgenden verpassten Visiten wurden zur letzten verfügbaren Visite davor zensiert. Ereignisse, die danach auftreten, werden nicht berücksichtigt. Patient:innen mit Baseline-Werten, die nicht die Kriterien für eine Verschlechterung erfüllen und zum Zeitpunkt der Analyse am Leben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beurteilung zensiert. Dies schließt auch Patient:innen ein, die aufgrund eines bereits zu geringen Baseline-Wertes keine Verschlechterung mehr erfahren können. Patient:innen, die innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Visiten nach letzter PRO-Bewertung, bei der der relevante Score evaluiert werden konnte, ohne eine Verschlechterung verstarben, wurden zum

Studie	Operationalisierung
	Zeitpunkt ihres Todes zensiert. Dies gilt nur, wenn vor dem Tod des/der Patient:in keine zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten beobachtet wurden. Falls der Tod nach zwei aufeinanderfolgenden fehlenden Visiten eintrat, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung vor den fehlenden Visiten zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Daten zur Baseline oder Post-Baseline werden am Tag 1 zensiert. Eine Übersicht der Zensierungen ist im Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls in Anhang 4-G erfolgt die tabellarische Übersicht des Verlaufs der Mittelwerte (+/- SD) pro Visite inklusive deren grafische Darstellung. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) erfolgte doppelt verblindet, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens sowie die Beobachtungszeiten sind in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellt. Wie zudem im Abschnitt 4.3.1.3.3 beschrieben, erfolgt auch für die Funktionsskalen sowie zur allgemeinen Lebensqualität/Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

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 4.3.1.3.3.1.

4.3.1.3.7.2 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Behandlungs- effekt
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA					
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen					
Allgemeine Lebensqualität/Gesund- heitszustand	84/143 (58,7)	3,8 [1,8; 11,0]	37/73 (50,7)	5,6 [3,9; NE]	1,21 [0,83; 1,76] 0,3337
Physische Funktion	75/143 (52,4)	7,4 [3,8; 14,8]	31/73 (42,5)	14,8 [5,5; NE]	1,17 [0,78; 1,76] 0,4473
Rollenfunktion	86/143 (60,1)	7,3 [3,6; 11,1]	41/73 (56,2)	5,5 [3,6; 9,2]	0,92 [0,63; 1,35] 0,6830
Kognitive Funktion	82/143 (57,3)	7,4 [5,6; 11,0]	37/73 (50,7)	7,4 [1,9; 20,9]	0,97 [0,65; 1,44] 0,8806
Emotionale Funktion	77/143 (53,8)	12,8 [5,5; 20,2]	31/73 (42,5)	34,9 [5,3; NE]	1,13 [0,75; 1,70] 0,5697
Soziale Funktion	88/143 (61,5)	6,9 [3,6; 11,0]	33/73 (45,2)	9,2 [5,5; NE]	1,30 [0,89; 1,91] 0,1768

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Behandlungs- effekt
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) a: Patient:innen mit Ereignis. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Analyse mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC). Die Analyse wurde auf Grundlage der in das IxRS eingegebenen Werte durchgeführt, nachdem die SAP-Regel angewandt wurde, die Strata zu kollabieren, wenn es <10 Ereignisse pro Stratum gibt (5). Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen zeigten bezgl. Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte auf der Skala) über den gesamten Auswertungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-32 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung in den einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.

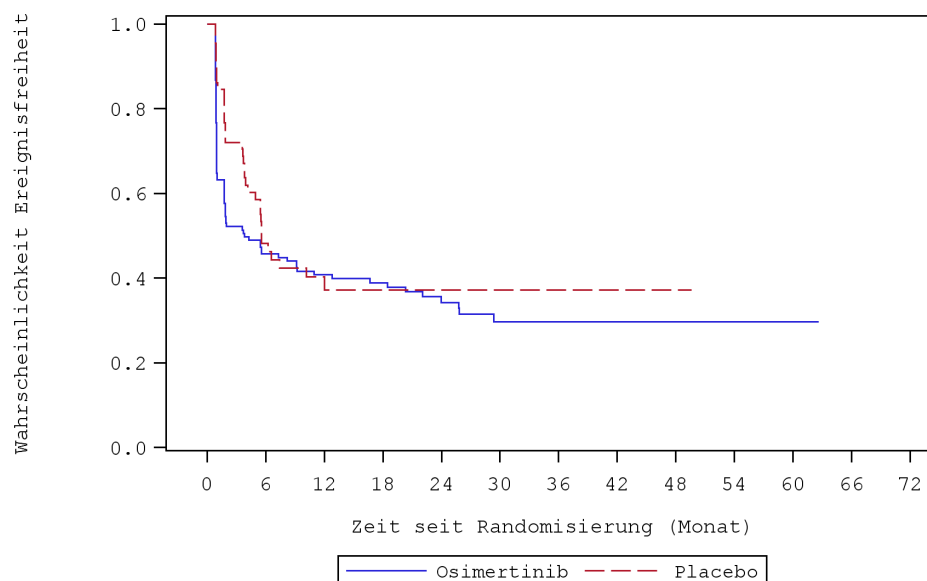
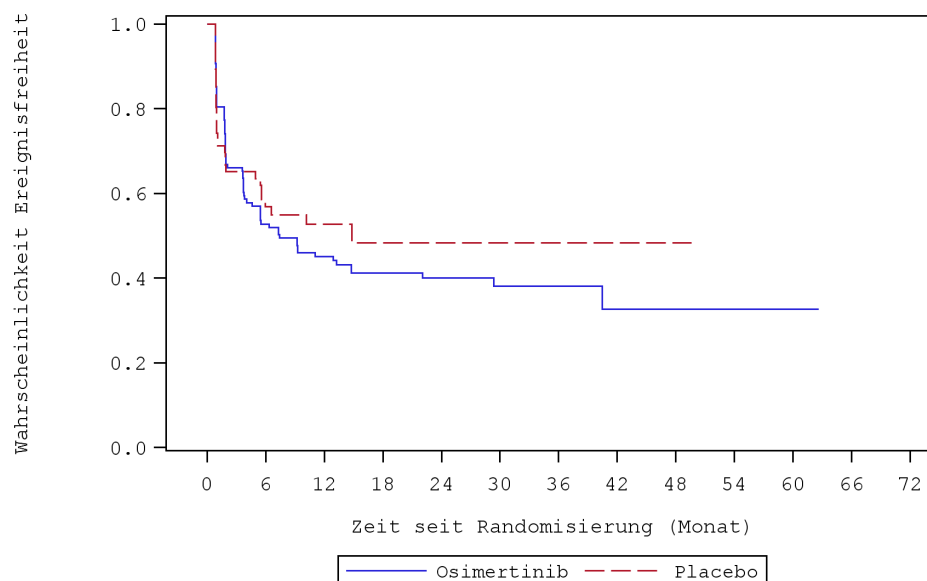


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Symptomskala – Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

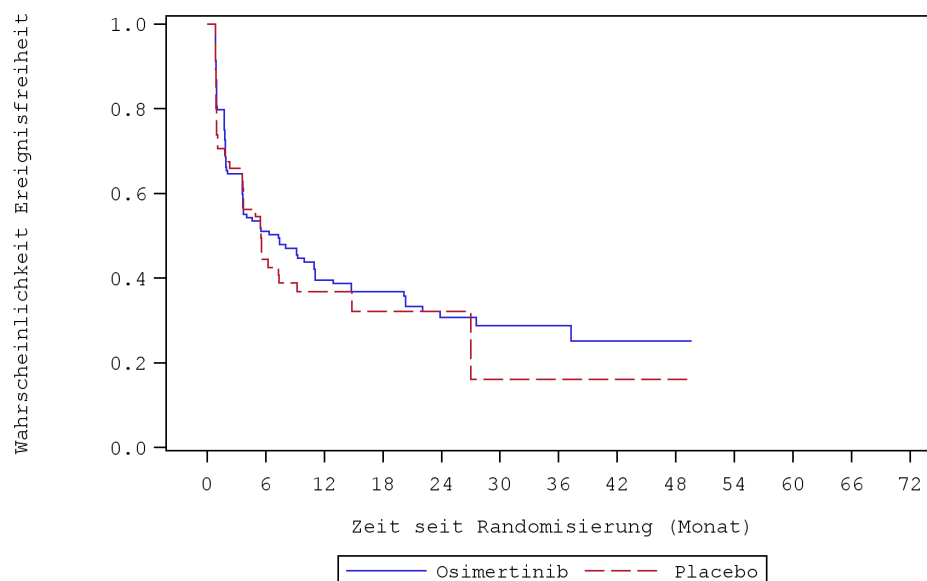


Osimertinib	143	63	47	40	27	18	12	6	2	1	1	0
Placebo	73	34	16	6	2	2	1	1	1	0		

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

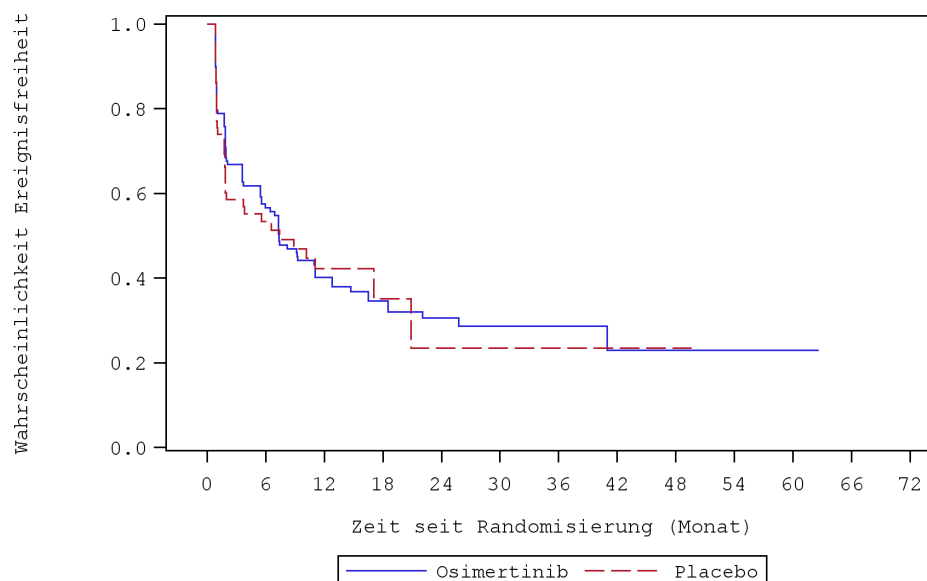


Osimertinib	143	64	44	38	22	12	10	3	1	0
Placebo	73	26	11	4	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

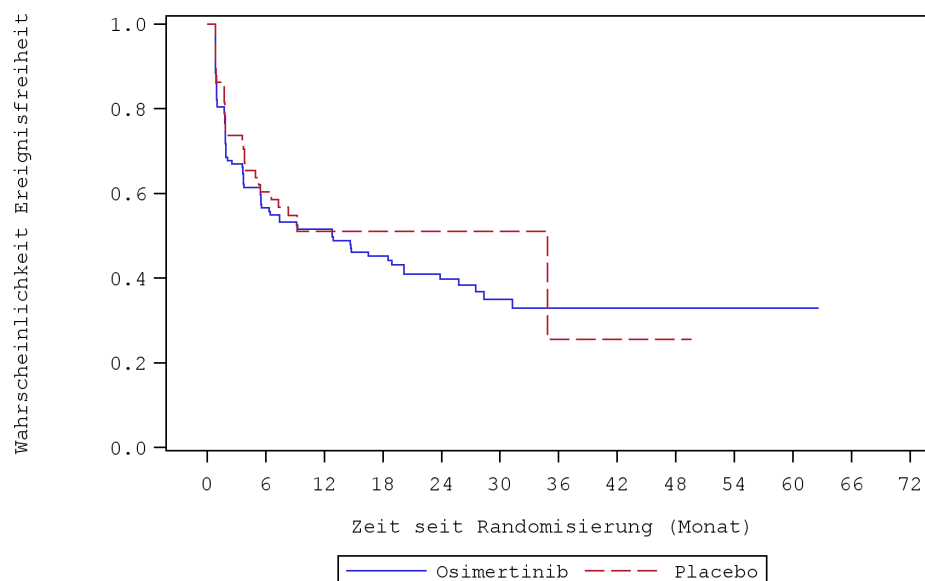
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	65	37	28	18	11	9	4	2	1	1	0
Placebo	73	29	14	5	2	2	1	1	1	0		

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: (52)

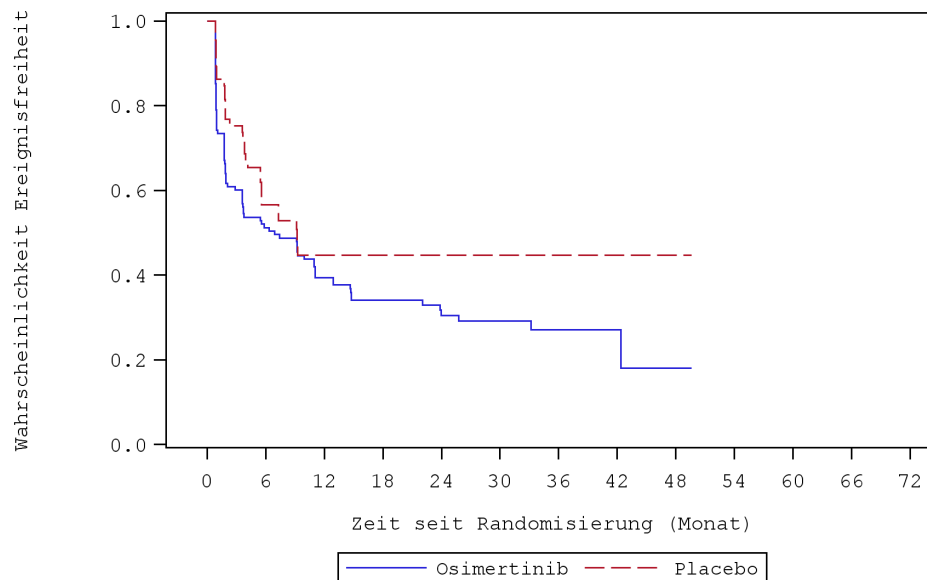


Osimertinib	143	69	57	46	30	18	12	4	2	1	1	0
Placebo	73	35	19	8	3	3	1	1	1	0		

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	62	44	35	23	17	12	4	1	0
Placebo	73	32	14	5	1	1	1	1	1	0

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Reduktion um ≥ 10 Punkte) für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 - Funktionsskala – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

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 4-41: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LAURA	UE <u>Definition</u> Ein UE wurde in der Studie LAURA 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. <u>Erhebung</u> Die Erhebung der UE erfolgte vom Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme am Screening Part II, über den gesamten Behandlungszeitraum bis einschließlich des 28-tägigen Follow-up Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Ausgewertet wurden nur UE ab der 1. Dosis während des gesamten Behandlungszeitraums bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie (je nachdem, was früher eintrat). UE wurden nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 26.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 5.0) herangezogen. Die Erhebung erfolgte verblindet durch das Studienpersonal. <u>Analysepopulation</u> Die Analyse des Endpunktes erfolgte für alle randomisierten Patient:innen gemäß ihrer eingenommenen Studienmedikation (SAS). <u>Analysemethode</u> Die Analyse der UE erfolgt mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test zur Ermittlung des p-Wert. Die Wirkung von Osimertinib im Vergleich zu Placebo wird anhand eines HR und eines zweiseitigen 95%-KI geschätzt, welche direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten wurden. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses wurde mittels Kaplan-Meier-Methode, das 95%-KI für die mediane Zeit basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. Die grafische Darstellung der Ergebnisse der Sicherheitspopulation erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Plots. 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. Zu unerwünschten Ereignissen werden folgende Auswertungen dargestellt und ausgewertet: • UE gesamt • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem klinischen Interesse (Gesamt, schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) ○ Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis: Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akute interstitielle Pneumonitis, Alveolitis, diffuse alveoläre Schädigung, idiopathische Lungenfibrose, Lungenerkrankung, organisierende Lungenentzündung, pulmonale Toxizität und Lungenfibrose.

Studie	Operationalisierung
	○ Strahlenpneumonitis: Strahlenpneumonitis, Strahlenalveolitis, Strahlenfibrose – Lunge und pulmonale Strahlenschäden. ○ Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz): Für das UE von besonderem Interesse Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) wurde gemäß MedDRA SMQs zwischen Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie unterschieden, die in Verbindung mit Veränderungen der Herzkontraktilität bewertet wurden, welche während der Behandlung mit der Studienmedikation beobachtet wurden (6). • UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeit ab 10 Patient:innen und 1% (Osimertinib-Arm) oder $\geq 10\%$ (Placebo-Arm) • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie SUE nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bzgl. der Mindesthäufigkeiten 5% in einem Studienarm. Für die Ergebnisse zum Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten. Für Ergebnisse der UE, schweren UE sowie SUE nach SOC und PT, die unter Einbezug der jeweiligen Mindesthäufigkeiten zu einem nicht-statistisch signifikanten Effekt führen, erfolgt die Darstellung mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G. <u>Datenschnitt</u> 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse)
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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
LAURA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Zum Datenschnitt vom 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse) unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen um 15,9 Monate (Osimertinib: 24,5 Monate; Placebo: 8,6 Monate), weshalb eine Verzerrung hierdurch nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Um dies methodisch adäquat zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, um die jeweiligen Risiken entsprechend anzupassen.

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

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

4.3.1.3.8.1 Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

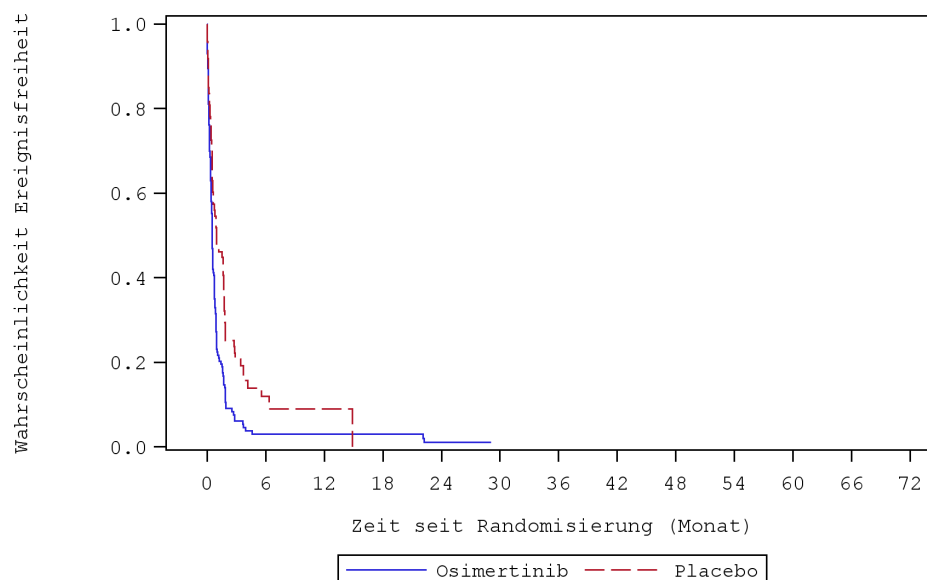
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
UE	140/143 (97,9)	0,5 [0,4; 0,6]	64/73 (87,7)	1,0 [0,6; 1,7]	1,63 [1,23; 2,17] 0,0007
Schwere UE mit CTCAE- Grad ≥3	50/143 (35,0)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3)	NE [NE; NE]	1,98 [1,11; 3,54] 0,0206
SUE	55/143 (38,5)	38,1 [30,4; NE]	11/73 (15,1)	NE [NE; NE]	1,83 [1,05; 3,17] 0,0316
Therapieabbruch aufgrund von UE	18/143 (12,6)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5)	NE [NE; NE]	1,60 [0,61; 4,19] 0,3382
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet. Der HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ergebnisse für die UE, schwere UE, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 4-43 dargestellt.

In der Studie LAURA traten bei Patient:innen in beiden Studienarmen UE auf (Osimertinib: 97,9%; Placebo: 87,7%). Die Ereigniszeitanalyse ergab einen statistisch signifikanten Nachteil für Osimertinib hinsichtlich der UE (HR [95%-KI]: 1,63 [1,23; 2,17]; $p=0,0007$). Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden im Osimertinib-Arm mit einem Anteil von 35,0% der Patient:innen ebenfalls häufiger beobachtet als im Placebo-Arm mit einem Anteil von 12,3% der Patient:innen. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, war unter Therapie mit Osimertinib statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,98 [1,11; 3,54]; $p=0,0206$). SUE wurden im Osimertinib-Arm mit einem Anteil von 38,5% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Placebo-Arm mit einem Anteil von 15,1% der Patient:innen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,83 [1,05; 3,17]; $p=0,0316$). Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden unter der Behandlung mit Osimertinib häufiger beobachtet als unter Placebo (Osimertinib: 12,6%; Placebo: 5,5%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]: 1,60 [0,61; 4,19]; $p=0,3382$).

Die Auswertungen der oben beschriebenen UE werden anhand der folgenden Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-36) veranschaulicht.

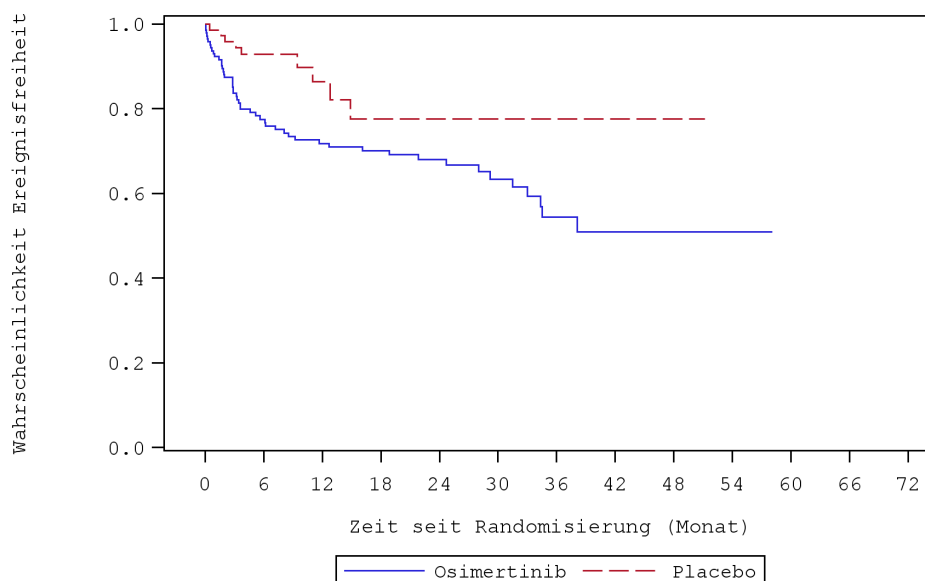


Osimertinib	143	4	4	3	1	0
Placebo	73	6	1	0		

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

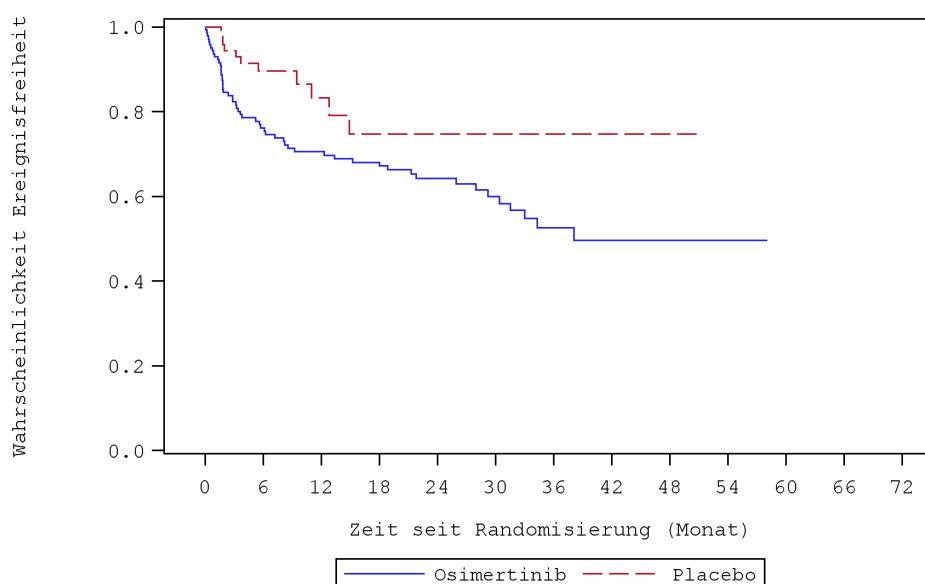


Osimertinib	143	97	85	79	56	35	20	9	2	1	0
Placebo	73	46	21	11	6	4	2	2	1	0	

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

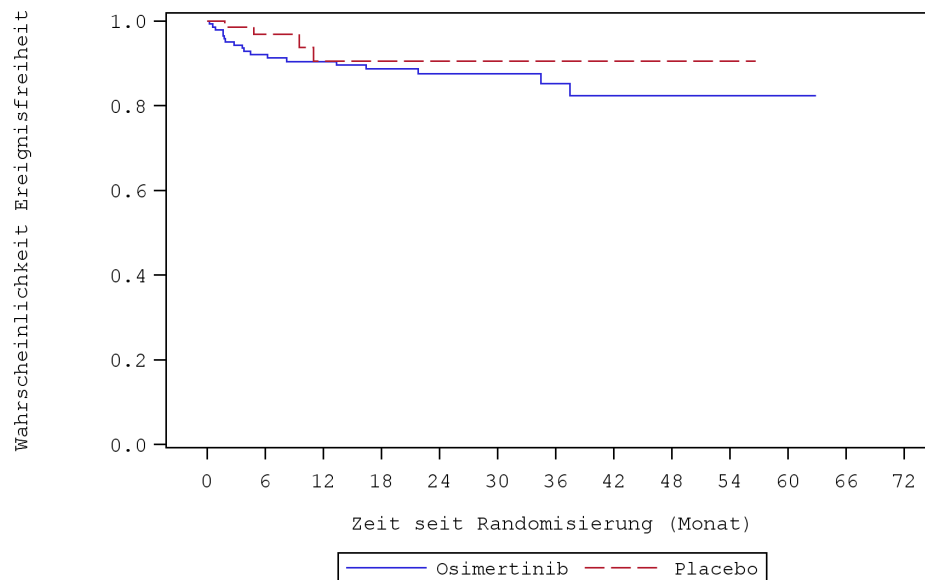


Osimertinib	143	96	85	78	56	38	22	11	3	1	0
Placebo	73	44	21	11	6	4	2	2	1	0	

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)



Osimertinib	143	118	107	98	72	50	32	15	5	2	1	0
Placebo	73	48	23	12	7	5	3	3	2	1	0	

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (52)

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% im Osimertinib-Arm und mindestens 10% der Patient:innen im Placebo-Arm 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 1% der Patient:innen im Osimertinib-Arm oder bei mindestens 10% im Placebo-Arm auftraten und zu einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-44 dargestellt. Alle nicht statistisch signifikanten Effekte sind in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit einer Häufigkeit von ≥ 10 Patient:innen und $\geq 1\%$ der Patient:innen im Osimertinib-Arm bzw. bei $\geq 10\%$ der Patientinnen im Placebo-Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
Untersuchungen	45/143 (31,5)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6)	NE [NE; NE]	2,17 [1,18; 4,00] 0,0126
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93/143 (65,0)	7,3 [5,2; 12,7]	24/73 (32,9)	15,8 [13,6; NE]	1,73 [1,17; 2,56] 0,0065
<i>Paronychie</i>	24/143 (16,8)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4)	NE [NE; NE]	3,62 [1,52; 8,59] 0,0036
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Es liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor (siehe Anhang 4-G)				
<i>Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i>	5/143 (3,5)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3)	NE [NE; NE]	0,19 [0,06; 0,61] 0,0051
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	79/143 (55,2)	7,6 [3,2; 22,2]	19/73 (26,0)	NE [NE; NE]	2,03 [1,34; 3,09] 0,0009

Studie SOC <i>PT</i>	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	84/143 (58,7)	13,2 [3,4; 24,4]	24/73 (32,9)	NE [NE; NE]	1,66 [1,10; 2,51] 0,0152
<i>Diarrhö</i>	51/143 (35,7)	NE [NE; NE]	10/73 (13,7)	NE [NE; NE]	2,25 [1,32; 3,82] 0,0029
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet, das HR und das 95%-KI wurden aus U- und V-Statistiken berechnet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ereigniszeitanalysen zu UE jeglichen Schweregrades nach SOC/PT (Auftreten bei mindestens 10 Patient:innen und 1% im Osimertinib-Arm bzw. mindestens 10% der Patient:innen im Placebo-Arm) zeigten in den SOC Untersuchungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-44).

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts trat bei 31,5% der Patient:innen im Osimertinib-Arm sowie bei 9,6% der Patient:innen im Placebo-Arm ein UE der SOC Untersuchungen auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,17 [1,18; 4,00]; p=0,0126). Bei den zugehörigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im Osimertinib-Arm trat bei 65,0% der Patient:innen im Vergleich zu 32,9% im Placebo-Arm ein UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Unter Therapie mit Osimertinib war das Risiko im Vergleich zum Kontrollarm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,73 [1,17; 2,56]; p=0,0065). Für den untergeordneten PT Paronychie wurde im Osimertinib-Arm (16,8% der Patient:innen) häufiger ein Ereignis beobachtet als im Placebo-Arm (1,4% der Patient:innen). Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten der Therapie mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 3,62 [1,52; 8,59]; p=0,0036).

Für die SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Ein UE des zugeordneten PT Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend trat im Osimertinib-Arm bei 3,5% der Patient:innen auf, im Vergleich zu 12,3% der Patient:innen im Placebo-Arm. Dieser Unterschied zugunsten einer Therapie mit Osimertinib ist statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,19 [0,06; 0,61]; $p=0,0051$).

Im Osimertinib-Arm trat bei 55,2% der Patient:innen im Vergleich zu 26,0% der Patient:innen im Placebo-Arm ein UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein. Unter der Behandlung mit Osimertinib war das Risiko für ein solches Ereignis im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,03 [1,34; 3,09]; $p=0,0009$).

Im Osimertinib-Arm trat bei 58,7% der Patient:innen im Vergleich zu 32,9% der Patient:innen im Placebo-Arm ein UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein. Unter Therapie mit Osimertinib war das Risiko für ein UE im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 1,66 [1,10; 2,51]; $p=0,0152$). Das Risiko, ein Ereignis des PT Diarrhö zu erleiden, war im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,25 [1,32; 3,82]; $p=0,0029$).

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

4.3.1.3.8.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm

In der Sicherheitspopulation wurde für keines der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

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

4.3.1.3.8.4 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ Patient:innen in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC <i>PT</i>	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19/143 (13,3)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,82 [1,10; 7,27] 0,0314
<i>Strahlenbedingte Pneumonitis</i>	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,73 [1,004; 7,43] 0,0490
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet, das HR und das 95%-KI wurden aus U- und V-Statistiken berechnet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ergebnisse für die SUE nach SOC und PT, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5% der Patient:innen in einem der Studienarme auftraten und zu einem statistisch signifikanten Behandlungsunterschied führen, sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Die Ereigniszeitanalysen zu SUE nach SOC/PT zeigten bzgl. der definierten Responsekriterien für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Osimertinib-Arm wurde bei 13,3% der Patient:innen im Vergleich zu 2,7% der Patient:innen im Placebo-Arm ein SUE in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen beobachtet. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden war unter der Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant erhöht (HR [95%-KI]: 2,82 [1,10; 7,27]; p=0,0314). Bei dem zugehörigen PT Strahlenbedingte Pneumonitis zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,73 [1,004; 7,43]; p=0,0490). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven 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 Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis	11/143 (7,7)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4)	NE [NE; NE]	2,98 [0,87; 10,25] 0,0828
Strahlenpneumonitis	69/143 (48,3)	NE [NE; NE]	28/73 (38,4)	NE [NE; NE]	1,33 [0,88; 2,02] 0,1802
Kardiale Effekte (QT)	5/143 (3,5)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4)	NE [NE; NE]	2,16 [0,40; 11,70] 0,3723
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet. Das HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis	3/143 (2,1)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Strahlenpneumonitis	3/143 (2,1)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Kardiale Effekte (QT)	1/143 (0,7)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet. Das HR- und der dazugehörige 95%-KI-Wert wurden direkt aus den U- und V-Statistiken erhalten. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

Studie Ereignis	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
LAURA^e					
Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis	3/143 (2,1)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Strahlenpneumonitis	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,73 [1,004; 7,43] 0,0490
Kardiale Effekte (QT)	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)	0/143 (0,0)	NE [NE; NE]	0/73 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis. Patient:innen mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patient:innen mit mehr als einer Kategorie werden einfach in jeder dieser Kategorien gezählt. b: Anzahl analysierter Patient:innen. c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. d: Der p-Wert wurde mithilfe eines unstratifizierten Log-Rank-Tests abgeleitet, das HR und das 95%-KI wurden aus U- und V-Statistiken berechnet. Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. e: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Die Ergebnisse für den Endpunkt 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 weder für die UE interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis, Strahlenpneumonitis, kardiale Effekte (QT) noch für das UE eines kardialen Effektes (Herzinsuffizienz) statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 4-46).

Ereignisse innerhalb der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) UE von besonderem Interesse wurden für die UE interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis, Strahlenpneumonitis sowie kardiale Effekte (QT) beobachtet. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In keinem der Behandlungsarme wurde ein schweres Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) für das UE kardiale Effekte (Herzinsuffizienz) dokumentiert (Tabelle 4-47).

Für die SUE von besonderem Interesse zeigte sich für das SUE Strahlenpneumonitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,73 [1,004; 7,43]; $p=0,0490$) (Tabelle 4-48).

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

4.3.1.3.8.6 Therapieabbruch aufgrund von UE

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

Studie ^{a,b} SOC <i>PT</i>	Osimertinib (N ^c =143)	Placebo (N ^c =73)
	n (%) ^d	n (%) ^d
LAURA		
Therapieabbruch aufgrund von UE ^e	18 (12,6)	4 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,4)	0 (0,0)
<i>Pneumonie</i>	2 (1,4)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (1,4)
<i>Kolonkarzinom</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Neutropenie</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	1 (0,7)	1 (1,4)
<i>Linksventrikuläre Dysfunktion</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Myokardinfarkt</i>	0 (0,0)	1 (1,4)
Vaskuläre Erkrankungen	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Tiefe Venenthrombose</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (2,1)	0 (0,0)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	2 (1,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Zahnfleischbluten</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,7)	0 (0,0)

Studie ^{a,b} SOC	Osimertinib (N ^c =143)	Placebo (N ^c =73)
PT	n (%) ^d	n (%) ^d
<i>Chronische Nierenerkrankung</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Untersuchungen	1 (0,7)	0 (0,0)
<i>Elektrokardiogramm QT verlängert</i>	1 (0,7)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (4,9)	2 (2,7)
<i>Strahlempneumonitis</i>	7 (4,9)	2 (2,7)
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Patient:innen mit mehreren UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, werden für jede SOC/PT einmal gezählt. b: Umfasst UE mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis und bis einschließlich 28 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments und am oder vor dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was früher eintritt. c: Anzahl analysierter Patient:innen. d: Anzahl Patient:innen mit einem UE, das zum Absetzen des Prüfpräparats führte, sortiert nach internationaler Reihenfolge nach SOC und alphabetisch nach PT. e: Maßnahme ergriffen, Medikament zurückgezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (6)		

Ein Therapieabbruch aufgrund von UE trat im Osimertinib-Arm häufiger auf als im Placebo-Arm (Osimertinib: 12,6%; Placebo: 5,5%). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,60 [0,61; 4,19]; p=0,3382) (Tabelle 4-43). Eine Auflistung aller Therapieabbruchgründe nach SOC und PT findet sich in Tabelle 4-49.

Auf SOC-Ebene traten unter Osimertinib Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=2 (1,4%)), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (n=3 (2,1%)), sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen (ausschließlich Strahlenpneumonitis) (n=7 (4,9%)) als häufigster Therapieabbruchgrund unter Osimertinib auf. Weitere UE traten nur jeweils einmal auf. Unter Placebo traten im Allgemeinen nur einzelne UE auf, die zum Therapieabbruch führten, mit zwei betroffenen Patient:innen wurde die Strahlenpneumonitis am häufigsten gemeldet.

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.

4.3.1.3.9 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-Ratio-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.

Es werden nur signifikante SOC/PT-Kombinationen aus der Hauptanalyse berichtet. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wird nur berechnet, wenn mindestens zehn Patient:innen auf jeder Subgruppenebene für beide Arme und mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppenebene für beide Arme gemeldet werden. Für Subgruppenebenen ohne Ereignisse wird das Cox-Proportional-Hazard-Modell nicht berechnet und die jeweilige Ebene wird aufgrund erwarteter Konvergenzprobleme vom Interaktionstest ausgeschlossen.

In der Studie LAURA waren Subgruppenanalysen nur für das PFS präspezifiziert (siehe Abschnitt 4.2.5.5; (5)). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte folgende präspezifizierte Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht. Die Subgruppenanalysen werden gemäß den präspezifizierten Trennpunkten untersucht:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter bei Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Raucherstatus (ja vs. nein)
- Vorangegangene Chemoradiotherapie (CCRT vs. SCRT)
- Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie (IIIA vs. IIIB/IIIC)
- Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas[®]-Test (positiv vs. negativ vs. unbekannt)
- Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe (Ex19del vs. L858R)
- Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)

- Chinesische Kohorte d.h. Patient:innen, die in einem chinesischen Zentrum eingeschlossen wurden und sich selbst der chinesischen Ethnie zugehörig bezeichnen oder Patient:innen, die sich nicht selbst der chinesischen Ethnie zugehörig bezeichnen, (ja vs. nein vs. unbekannt)

Hinsichtlich der präspezifizierten Subgruppe „Ansprechen auf die vorangegangene Chemo-radiotherapie (CR vs. PR vs. SD vs. NE)“ mussten aufgrund geringer Patient:innenzahlen, die ein CR nach vorangegangener CRT aufweisen, die dazugehörigen Subgruppenparameter angepasst werden, da diese Subgruppe ansonsten aufgrund der Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers 7.0 (Subgruppenanalysen müssen nur dann regelhaft durchgeführt werden, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst) weggefallen wäre (8). Somit wurden post hoc die Subgruppenparameter CR und PR kategorisch zusammengefasst. Die Subgruppe ist nun wie folgt definiert:

- Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie (CR+PR vs. SD vs. NE)

Darüber hinaus wurde post hoc die folgende Subgruppe für alle patientenrelevanten Endpunkte berechnet:

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

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die Studie LAURA 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.

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 4-50 präsentiert. In Tabelle 4-51 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 und UE die statistisch signifikanten Ergebnisse (p-Wert des Interaktionstests $<0,05$) gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen in den Abschnitten 4.3.1.3.9.1 bis 4.3.1.3.9.11 dargestellt.

In Anhang 4-G des vorliegenden Dokuments sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sowie alle anderen Subgruppenanalysen, die nicht entsprechend der Formatvorlage des G-BA gefordert sind, abgelegt.

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

Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene CRT	Stadium der Erkrankung vor Beginn der CRT	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®- Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Chinesische Kohorte	Ansprechen auf die vorange- gangene CRT	Region
Gesamtüberleben											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PFS											
LAURA	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
EORTC QLQ-C30											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-LC13											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PGIS											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse											
LAURA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 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 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie LAURA

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
Mortalität											
Gesamtüberleben (OS)	0,6323	0,4386	0,0713	0,3469	0,9445	0,7770	0,4077	0,4849	0,5203	0,4445	0,7235
Morbidität											
PFS	0,5225	0,0469	0,6405	0,4503	0,4159	0,0185	0,0969	0,0637	0,1008	0,3067	0,1492
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen											
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Fatigue	0,4653	0,4004	0,3935	0,3182	0,8076	0,9854	0,9426	0,0324	0,9690	0,1373	0,2333

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

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® -Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
Schmerzen	0,3150	0,0810	0,2942	0,4558	0,1212	0,1860	0,8535	0,5840	0,9462	0,1391	0,4456
Übelkeit und Erbrechen	0,3187	0,2415	0,3599	0,9565	0,2445	0,7850	0,5763	0,5038	0,0909	0,2965	0,8742
Dyspnoe	0,0842	0,8566	0,0071	0,0205	0,2857	0,8809	0,9569	0,4678	0,2084	0,1984	0,0476
Schlaflosigkeit	0,5557	0,9644	0,8752	0,3812	0,2223	0,0263	0,3320	0,5812	0,5844	0,2470	0,1171
Appetitverlust	0,9152	0,7368	0,3727	0,0011	0,7275	0,9865	0,8085	0,4092	0,3205	0,0099	0,2125
Verstopfung	0,1091	0,9454	0,7169	0,3673	0,1560	0,4195	0,5459	0,7412	0,0261	0,2796	0,6916
Diarrhö	0,1276	0,4744	0,0828	0,6744	0,2516	0,8177	0,8528	0,2933	0,0833	0,5771	0,9143
Finanzielle Schwierigkeiten	0,4843	0,9769	0,2339	0,2187	0,7833	0,4977	0,3012	0,7731	0,9609	0,7789	0,1363
EORTC QLQ-LC13 – Symptomskalen											
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Husten	0,5057	0,9175	0,2634	0,5867	0,6465	0,2634	0,3782	0,6929	0,1188	0,2556	0,5609
Hämoptyse	0,0223	0,0696	0,0047	0,0096	0,7958	0,0730	0,4975	0,1638	0,9465	0,4826	0,1736
Dysphagie	0,1622	0,4126	0,1285	0,9603	0,0522	0,1679	0,6162	0,4695	0,0697	0,4154	0,0214
Schmerzen in Armen oder Schultern	0,3596	0,3259	0,3059	0,7075	0,3233	0,6214	0,9357	0,8574	0,6510	0,6718	0,9197
Schmerzen in anderen Körperteilen	0,0644	0,6427	0,1854	0,1895	0,0534	0,1766	0,3552	0,6415	0,6094	0,8352	0,4333
Schmerzen in der Brust	0,9137	0,4689	0,6879	0,9816	0,2481	0,2489	0,6900	0,0850	0,8385	0,2539	0,5936
Wunder Mund	0,4662	0,0333	0,1329	0,7037	0,6274	0,7694	0,9937	0,7691	0,9976	0,9736	0,9183

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

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
Dyspnoe	0,5199	0,3863	0,8584	0,5641	0,3823	0,9357	0,9978	0,9970	0,5231	0,4917	0,0928
Periphere Neuropathie	0,4844	0,2318	0,7040	0,2068	0,0943	0,9708	0,4112	0,6551	0,6116	0,4015	0,6905
Alopezie	0,8135	0,6954	0,4193	0,1042	0,1571	0,9392	0,8034	0,5729	0,4154	0,7203	0,9742
Einnahme von Schmerzmitteln	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
EQ-5D VAS											
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i>	0,0751	0,1854	0,0769	0,1688	0,7315	0,1521	0,1335	0,5368	0,0716	0,2348	0,2048
PGIS											
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i>	0,4277	0,6926	0,9989	0,4418	0,8067	0,8677	0,2741	0,5703	0,0877	0,5110	0,3983
Gesundheitsbezogene Lebensqualität											
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen											
<i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i>											
Allgemeine Lebensqualität/Gesundheitszustand	0,6808	0,0707	0,1523	0,9800	0,4069	0,2719	0,0758	0,1491	0,1569	0,4694	0,1941
Physische Funktion	0,7566	0,8137	0,3209	0,7855	0,4894	0,5124	0,4283	0,5176	0,2997	0,4725	0,0541
Rollenfunktion	0,5256	0,6854	0,0585	0,8777	0,1351	0,7071	0,3193	0,2154	0,1544	0,3628	0,8280
Kognitive Funktion	0,7505	0,5286	0,4522	0,8505	0,9416	0,1698	0,5210	0,4039	0,6256	0,3762	0,5881
Emotionale Funktion	0,6133	0,0172	0,8856	0,4186	0,1796	0,4012	0,5855	0,4570	0,4167	0,2131	0,1220

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

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas® -Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
Soziale Funktion	0,8665	0,4043	0,2925	0,3054	0,8872	0,9861	0,9341	0,2949	0,8941	0,2515	0,9788
Sicherheit											
Gesamtrate											
UE	0,3365	0,6208	0,8233	0,9247	0,2922	0,5369	0,0055	0,7440	0,9147	0,5541	0,9771
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	0,6537	0,5381	0,9633	0,2673	0,2023	0,2507	0,8680	0,8208	0,8573	0,5033	0,8143
SUE	0,2876	0,5712	0,9742	0,9266	0,3739	0,2872	0,9482	0,5058	0,5421	0,6874	0,5610
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,9546	0,8146	0,5576	0,7572	0,8083	0,5834	0,6898	0,2853	0,6989	0,5496	0,8098
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT											
<i>SOC: Untersuchungen</i>	0,4212	0,2889	0,8582	0,2227	0,5886	0,3951	0,6945	0,6124	0,8805	0,6155	0,4819
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	0,9524	0,0462	0,5600	0,1391	0,7087	0,8928	0,0152	0,1857	0,9969	0,6955	0,6320
<i>PT: Paronychie</i>	0,2424	0,2763	0,2986	0,5936	0,1615	0,8312	0,4313	0,5990	0,8079	0,6938	0,3113
<i>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Nicht zutreffend										
<i>PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend</i>	NC	NC	0,3945	0,4244	NC	0,1805	NC	0,0388	0,1467	0,0854	NC
<i>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	0,9059	0,0710	0,3123	0,5950	0,3131	0,4570	0,5797	0,9705	0,0589	0,9806	0,2317

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

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	0,3864	0,5885	0,9241	0,8770	0,0374	0,6583	0,1579	0,6936	0,1761	0,8424	0,8148
<i>PT: Diarrhö</i>	0,1859	0,4510	0,5845	0,9068	0,4951	0,6500	0,9750	0,5583	0,0991	0,2164	0,1306
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT											
<i>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	0,7332	0,1292	0,2991	0,3937	0,2442	0,3981	0,6755	NC	0,0735	NC	0,6295
<i>PT: Strahlenbedingte Pneumonitis</i>	0,6258	0,1458	0,3181	0,3313	0,3906	0,5513	NC	NC	0,1228	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gruppenebene)											
Gesamtrate											
<i>Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Strahlenpneumonitis</i>	0,7958	0,7120	0,1365	0,2037	0,5855	0,2574	0,8273	0,7984	0,9566	0,1518	0,3333
<i>Kardiale Effekte (QT)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwer (CTCAE-Grad ≥3)											
<i>Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Strahlenpneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

Endpunkte der Studie LAURA	Geschlecht	Alter bei Screening	Raucherstatus	Vorangegangene Chemoradiotherapie	Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie	Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test	Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe	Abstammung	Zugehörigkeit zur China-Kohorte	Region	Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie
<i>Kardiale Effekte (QT)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwerwiegend											
<i>Interstitielle Lungenerkrankungen und Pneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Strahlenpneumonitis</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Kardiale Effekte (QT)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Kardiale Effekte (Herzinsuffizienz)</i>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)											

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.

4.3.1.3.9.1 Geschlecht

Tabelle 4-52: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-LC13 Hämoptyse – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0223
Männlich	16/53 (30,2)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5)	NE [NE; NE]	0,67 [0,31; 1,46] 0,3147
Weiblich	33/90 (36,7)	28,6 [17,4; NE]	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]	2,51 [1,05; 6,02] 0,0389
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

4.3.1.3.9.2 Alter bei Screening

Tabelle 4-53: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
PFS Interaktionstest: p=0,0469					
<65 Jahre	31/81 (38,3)	38,8 [30,2; NE]	36/39 (92,3)	3,7 [3,5; 5,6]	0,16 [0,10; 0,26] <0,0001
≥65 Jahre	26/62 (41,9)	39,1 [16,9; NE]	27/34 (79,4)	7,4 [5,6; 11,1]	0,33 [0,19; 0,57] <0,0001
EORTC QLQ-LC13 Wunder Mund – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Interaktionstest: p=0,0333					
<65 Jahre	57/81 (70,4)	1,1 [0,6; 2,7]	19/39 (48,7)	11,3 [3,6; NE]	1,92 [1,14; 3,24] 0,0146
≥65 Jahre	33/62 (53,2)	6,5 [1,1; 22,9]	21/34 (61,8)	6,8 [1,3; 11,4]	0,85 [0,49; 1,46] 0,5490
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter bei Screening“ je Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskala: Emotionalität – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0172
<65 Jahre	43/81 (53,1)	9,3 [3,7; 31,2]	21/39 (53,8)	5,3 [1,9; NE]	0,71 [0,42; 1,20] 0,2000
≥65 Jahre	34/62 (54,8)	12,9 [5,6; 25,8]	10/34 (29,4)	34,9 [9,2; NE]	2,01 [0,99; 4,08] 0,0524
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Tabelle 4-55 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Interaktionstest: p=0,0462
<65 Jahre	56/81 (69,1)	5,6 [4,1; 9,2]	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	3,10 [1,47; 6,52] 0,0029
≥65 Jahre	37/62 (59,7)	13,4 [4,7; 22,7]	16/34 (47,1)	13,6 [6,6; NE]	1,21 [0,67; 2,19] 0,5206
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

4.3.1.3.9.3 Raucherstatus

Tabelle 4-56: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0071
Ja	28/41 (68,3)	1,9 [1,8; 5,6]	8/24 (33,3)	27,0 [3,7; 27,0]	2,85 [1,30; 6,26] 0,0092
Nie	62/102 (60,8)	3,8 [1,9; 6,4]	30/49 (61,2)	2,0 [1,8; 6,6]	0,87 [0,57; 1,35] 0,5482
EORTC QLQ-LC13 Hämoptyse – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0047
Ja	10/41 (24,4)	NE [NE; NE]	10/24 (41,7)	13,9 [5,5; NE]	0,47 [0,19; 1,14] 0,0942
Nie	39/102 (38,2)	28,6 [14,7; NE]	7/49 (14,3)	NE [NE; NE]	2,53 [1,13; 5,69] 0,0246
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Raucherstatus“ 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.

4.3.1.3.9.4 Vorangegangene Chemoradiotherapie

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0205
CCRT	86/131 (65,6)	3,6 [1,8; 5,5]	31/62 (50,0)	6,6 [2,0; NE]	1,47 [0,97; 2,22] 0,0671
SCRT	4/12 (33,3)	NE [NE; NE]	7/11 (63,6)	1,9 [0,9; NE]	0,33 [0,10; 1,12] 0,0759
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0011
CCRT	80/131 (61,1)	5,5 [1,9; 12,9]	26/62 (41,9)	12,7 [7,4; NE]	1,63 [1,05; 2,55] 0,0310
SCRT	2/12 (16,7)	NE [NE; NE]	7/11 (63,6)	3,8 [0,9; 7,3]	0,14 [0,03; 0,70] 0,0160
EORTC QLQ-LC13 Hämoptyse – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0096
CCRT	44/131 (33,6)	33,1 [24,8; NE]	17/62 (27,4)	NE [NE; NE]	1,08 [0,61; 1,90] 0,7982
SCRT	5/12 (41,7)	7,4 [0,6; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Quelle: (52)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Vorangegangene Chemoradiotherapie“ 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 „Vorangegangene Chemoradiotherapie“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.5 Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					Interaktionstest: p=0,0374
IIIA	40/52 (76,9)	1,8 [1,0; 7,0]	7/24 (29,2)	NC [NC; NC]	3,28 [1,47; 7,34] 0,0038
IIIB/IIIC	44/91 (48,4)	24,4 [12,5; 38,7]	17/49 (34,7)	NC [NC; NC]	1,20 [0,68; 2,12] 0,5336
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie“ ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Stadium der Erkrankung vor Beginn der Chemoradiotherapie“ ausgegangen.

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

Tabelle 4-59: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
PFS Interaktionstest: p=0,0185					
positiv	4/10 (40,0)	38,8 [10,9; 38,8]	4/4 (100,0)	1,8 [1,8; 3,7]	0,04 [0,01; 0,15] <0,0001
negativ	42/113 (37,2)	NE [NE; NE]	51/58 (87,9)	5,6 [3,7; 7,7]	0,21 [0,14; 0,33] <0,0001
unbekannt	11/20 (55,0)	28,7 [9,0; NE]	8/11 (72,7)	8,4 [1,9; 24,8]	0,44 [0,18; 1,10] 0,0793
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Interaktionstest: p=0,0263					
positiv	8/10 (80,0)	9,2 [1,9; 43,8]	2/4 (50,0)	6,9 [5,6; NE]	1,24 [0,26; 5,88] 0,7848
negativ	59/113 (52,2)	9,2 [5,5; 22,1]	24/58 (41,4)	23,9 [7,4; 23,9]	1,20 [0,74; 1,94] 0,4641
unbekannt	11/20 (55,0)	6,4 [1,9; 29,5]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test“ gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Nachweis der EGFR-Mutation durch zentralen ctDNA Cobas®-Test“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.7 Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ je Endpunkt für Sicherheit mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
UE Interaktionstest: p=0,0055					
Ex19Del	72/74 (97,3)	0,6 [0,5; 0,8]	41/43 (95,3)	0,9 [0,4; 1,6]	1,17 [0,80; 1,73] 0,4176
L858R	67/68 (98,5)	0,5 [0,3; 0,6]	23/30 (76,7)	1,7 [0,6; 2,8]	2,77 [1,71; 4,49] <0,0001
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen Interaktionstest: p=0,0152					
Ex19Del	46/74 (62,2)	8,3 [4,1; 19,3]	18/43 (41,9)	15,4 [3,7; NE]	1,20 [0,69; 2,08] 0,5195
L858R	47/68 (69,1)	6,3 [4,3; 10,2]	6/30 (20,0)	NE [NE; NE]	3,93 [1,68; 9,20] 0,0016
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Bestätigte EGFR-Mutation im Gewebe“ ausgegangen.

4.3.1.3.9.8 Abstammung

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0324
Asiatisch	89/116 (76,7)	1,8 [1,0; 2,9]	35/62 (56,5)	5,6 [1,9; 29,4]	1,68 [1,13; 2,49] 0,0096
Nicht-asiatisch	13/27 (48,1)	3,6 [1,0; 3,7]	6/11 (54,5)	0,9 [0,9; 10,1]	0,49 [0,19; 1,30] 0,1547
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Tabelle 4-62: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
UE nach PT: Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend					Interaktionstest: p=0,0388
Asiatisch	3/116 (2,6)	NE [NE; NE]	9/62 (14,5)	NE [NE; NE]	0,14 [0,04; 0,54] 0,0040
Nicht-asiatisch	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	0/11 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

4.3.1.3.9.9 Zugehörigkeit zur China-Kohorte

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Zugehörigkeit zur China-Kohorte“ je Endpunkt für Morbidität mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0261
Ja	13/27 (48,1)	16,5 [3,6; NE]	7/13 (53,8)	5,6 [0,9; NE]	0,48 [0,19; 1,22] 0,1238
Nein	59/116 (50,9)	13,0 [7,3; 25,8]	17/60 (28,3)	22,0 [16,9; NE]	1,71 [0,99; 2,96] 0,0532
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

4.3.1.3.9.10 Region

Tabelle 4-64: 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		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0099
Asien	71/120 (59,2)	6,9 [3,6; 18,3]	29/64 (45,3)	11,4 [7,3; NE]	1,35 [0,88; 2,10] 0,1732
Europa	5/11 (45,5)	6,4 [1,8; NE]	4/7 (57,1)	1,0 [0,9; 3,8]	0,26 [0,07; 0,98] 0,0467
Rest der Welt	6/12 (50,0)	1,8 [0,9; 12,9]	0/2 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

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

4.3.1.3.9.11 Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie

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

Studie Endpunkt Subgruppe	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
LAURA					
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0476
CR+PR	43/71 (60,6)	1,9 [1,8; 5,6]	17/30 (56,7)	3,6 [1,0; NE]	1,08 [0,61; 1,89] 0,7958
SD	45/61 (73,8)	3,6 [1,8; 5,6]	18/37 (48,6)	8,7 [3,7; NE]	1,72 [0,996; 2,98] 0,0518
NE	2/11 (18,2)	NE [NE; NE]	3/6 (50,0)	1,8 [1,0; NE]	0,18 [0,03; 1,06] 0,0579
EORTC QLQ-LC13 Dysphagie – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung					Interaktionstest: p=0,0214
CR+PR	33/71 (46,5)	11,1 [4,5; NE]	7/30 (23,3)	NE [NE; NE]	2,07 [0,92; 4,70] 0,0806
SD	25/61 (41,0)	28,5 [11,0; NE]	16/37 (43,2)	13,0 [2,7; NE]	0,72 [0,39; 1,36] 0,3165
NE	4/11 (36,4)	NE [NE; NE]	5/6 (83,3)	1,7 [0,5; 6,6]	0,30 [0,08; 1,12] 0,0735
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse). a: Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen Subgruppe. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet. c: Geschätzt aus einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung-Interaktion. Der Interaktionstest wurde durchgeführt, indem das vollständige Modell mit dem reduzierten Modell ohne den Interaktionsterm verglichen wurde (Likelihood-Ratio-Test). Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)					

Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie“ 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 „Ansprechen auf die vorangegangene Chemoradiotherapie“ 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).

LAURA (NCT03521154)
Studiendokumente • CSP (4) • SAP (5) • CSR (6) • Zusatzanalysen (52)
Publikationen • Lu et al. 2024 (48)
Registereinträge • ClinicalTrials.gov: NCT03521154 (42) • EU-CTR: 2018-001061-16 (43) • WHO-ICTRP: CTIS2022-500860-36-00 (44) PER-030-19 (45) JPRN-jRCT2080224097 (46) CTRI/2018/10/016042 (47)
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 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 4.3.1.3.9.

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 4-71: 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 4-72: 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 4-73: 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 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.

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 4-75: 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 4-76: 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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

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

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen. Nachfolgend werden jedoch die Daten zur pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Ein Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Studie LAURA nicht abgeleitet.

Bei der pivotalen Studie LAURA handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III, bei der erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC mit EGFR-Mutationen (Ex19del und L858R) eingeschlossen wurden, deren Erkrankung während oder nach einer vorangegangenen, platinhaltigen CRT nicht fortgeschritten war. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Erhaltungstherapie im Vergleich zu Placebo zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers liegt der primäre PFS-Datenschnitt (55,6% Datenreife) inklusive der Ergebnisse zum Endpunkt OS (19,9% Datenreife) sowie allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vom 05.01.2024 vor.

Aktuell ist im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zielgerichtete Behandlungsoption gegen aktivierende EGFR-Mutationen verfügbar. Nach Therapie mit einer alleinigen CRT ist das Risiko hoch, bereits innerhalb des ersten Jahres einen Progress zu erleiden (49, 58). Kommt es nach der CRT zu einem Fortschreiten der Erkrankung, bedeutet dies, dass der Heilungsversuch durch den primären, kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In der Regel folgen palliative Behandlungsansätze, die jedoch bei den meisten Patient:innen nicht zu einer dauerhaften Krankheitskontrolle führen, sodass die Patient:innen letztlich an einem metastasierten Lungenkarzinom versterben. Vor allem Patient:innen mit einer aktivierenden EGFR-Mutation sind besonders vulnerabel, Hirnmetastasen zu entwickeln und somit einen Progress zu erleiden (49, 51). Somit bleibt ein hoher, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patient:innen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Mit Osimertinib steht nun eine zielgerichtete und hochwirksame Therapie für Patient:innen mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Dies zeigt sich insbesondere anhand des PFS der Patient:innen in der Studie LAURA (siehe Tabelle 4-1 sowie Abschnitt 4.3.1.3).

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 Independent Data Monitoring Committee (IDMC) gewährleistet. Diese gemäß ICH GCP durchgeführte RCT der Phase III entspricht grundsätzlich der Evidenzstufe Ib, der höchstmöglichen Evidenzstufe für eine RCT.

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

Validität der Endpunkte

Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte der Studie LAURA sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Patient:innen und behandelnde Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Die Behandlungszuweisung konnte unter bestimmten Umständen für diejenigen Patient:innen entblindet werden, die gemäß RECIST Version 1.1 eine durch BICR bestätigte Progression erlitten hatten. So konnten Patient:innen, die der Osimertinib-Behandlung zugewiesen waren, anschließend weiterhin open-label Osimertinib erhalten, wenn diese nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in weiterhin einen klinischen Nutzen hatten. Patient:innen, die der Placebo-Behandlung zugewiesen waren, konnten ebenfalls nach bestätigter Krankheitsprogression in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis und nach Beurteilung ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in open-label Osimertinib erhalten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Daten sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte wird der aktuelle Datenschnitt präsentiert. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse der Studie LAURA werden von AstraZeneca im Folgenden herangezogen und im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

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

Die Erhebung des primären Endpunktes PFS erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren gemäß RECIST Version 1.1. durch ein BICR-Verfahren. 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 bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie LAURA mithilfe der Symptomskalen der validierten Messinstrumente EORTC QLQ-C30 (inkl. Funktionsskalen und allgemeiner Lebensqualität/Gesundheitszustand für die Lebensqualität) und EORTC QLQ-LC13, EQ-5D VAS sowie anhand des PGIS erhoben und die Daten zum vorliegenden Datenschnitt ausgewertet und im zugrundeliegenden Dossier präsentiert. Für die Fragebögen lagen adäquate Rücklaufquoten vor, sodass die Daten aussagekräftig sind. Die Erhebung dieser Endpunkte erfolgte verblindet bis zum Zeitpunkt der optionalen Entblindung nach durch BICR bestätigter Krankheitsprogression. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig eingestuft.

In der Studie LAURA wurden UE nach international anerkannten Standards der GCP erfasst. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 26.1) und für die Einteilung in Schweregrade wurde die CTCAE (Version 5.0) herangezogen. In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die ab der 1. Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich des 28-tägigen Follow-up Zeitraums (28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) bis zum aktuellen Datenschnitt (05.01.2024) berichtet wurden. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes UE sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als niedrig eingestuft wird.

Die Analysen der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte gemäß Vorgaben des G-BA sowie des IQWiG (7, 8). In der Gesamtbetrachtung der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie LAURA sowie unter Berücksichtigung der verwendeten Analysen patientenrelevanter Endpunkte wird aufgrund fehlender Evidenz gegenüber den Teilpopulationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der gezeigten Ergebnisse kein Zusatznutzen beansprucht. Es werden jedoch die Daten der pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

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.

Sowohl in der bibliografischen Literaturrecherche als auch in der Studienregisterrecherche konnte weder eine Studie für die Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) noch eine Studie für die Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen) identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1), sodass keine geeigneten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen.

Nachfolgend werden jedoch die Daten zur pivotalen Studie LAURA dargestellt, da die Ergebnisse dieser Studie aus Sicht von AstraZeneca die Relevanz von Osimertinib als neue, hochwirksame und zielgerichtete Therapieoption unterstreichen. Ein Zusatznutzen wird von den Ergebnissen der Studie LAURA nicht abgeleitet.

Es werden die Ergebnisse der Studie LAURA zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit präsentiert. Die angewandten Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2). Die Studie LAURA weist ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Die im Dossier dargestellte Gesamtpopulation kann als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1), sodass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

In Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse der Studie LAURA zusammengefasst.

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Studie LAURA

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
Mortalität					
Gesamt- überleben (OS)	28/143 (19,6)	53,95 [46,49; NE]	15/73 (20,5)	NE [42,05; NE]	0,81 [0,42; 1,56] 0,530
Morbidität					
Progressions freies Überleben (PFS)	57/143 (39,9)	39,13 [31,51; NE]	63/73 (86,3)	5,55 [3,71; 7,43]	0,16 [0,10; 0,24] <0,001
EORTC QLQ-C30 Symptom- skalen ^c	Fatigue	102/143 (71,3)	41/73 (56,2)	5,3 [1,9; 11,1]	1,42 [1,01; 2,00] 0,0454
	Diarrhö	95/143 (66,4)	33/73 (45,2)	10,5 [7,4; 18,8]	1,79 [1,25; 2,57] 0,0016
EORTC QLQ-LC13 Symptom- skalen ^c	Dyspnoe	110/143 (76,9)	48/73 (65,8)	1,9 [0,8; 6,4]	1,43 [1,04; 1,98] 0,0301
EQ-5D VAS	72/143 (50,3)	9,2 [5,5; 33,1]	27/73 (37,0)	NE [NE; NE]	1,33 [0,87; 2,02] 0,1878

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Osimertinib		Placebo		Osimertinib vs. Placebo
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95%-KI] ^c	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert ^d
PGIS	73/143 (51,0)	11,0 [3,8; 25,8]	51/73 (69,9)	3,7 [2,0; 5,6]	0,57 [0,38; 0,84] 0,0046
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktions- skalen ^e	In den einzelnen Funktionsskalen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.				
Sicherheit					
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥3)	50/143 (35,0)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3)	NE [NE; NE]	1,98 [1,11; 3,54] 0,0206
Schwer- wiegende UE (SUE)	55/143 (38,5)	38,1 [30,4; NE]	11/73 (15,1)	NE [NE; NE]	1,83 [1,05; 3,17] 0,0316
Therapie- abbruch aufgrund von UE	18/143 (12,6)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5)	NE [NE; NE]	1,60 [0,61; 4,19] 0,3382
UE von besonderem Interesse ^e	SUE: Strahlenpneumonitis				
	15/143 (10,5)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7)	NE [NE; NE]	2,73 [1,004; 7,43] 0,0490
Datenschnitt: 05.01.2024 (primäre PFS-Analyse).					
a: Anzahl Patient:innen mit Ereignis.					
b: Anzahl analysierter Patient:innen.					
c: Berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. Das 95%-KI für die mediane Zeit wurde basierend auf Brookmeyer/Crowley berechnet.					
d: Ein HR <1 begünstigt Osimertinib. Das jeweilige verwendete statistische Modell ist den Operationalisierungstabellen in Abschnitt 4.3.1.3 zu entnehmen.					
e: Es werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären PFS-Analyse betrug die Datenreife für das Gesamtüberleben 19,9%. Die mediane Überlebenszeit wurde nur im Osimertinib-Arm erreicht (53,95 Monate [46,49; NE]). Im Osimertinib-Arm waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts 19,6% der Patient:innen im Vergleich zu 20,5% der Patient:innen des Placebo-Arms verstorben. Das Risiko, zu versterben, wurde unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zum Kontrollarm um 19% reduziert, der numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,81 [0,42; 1,56]; $p=0,530$).

Morbidität

PFS

Die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod konnte unter Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu Placebo um fast 3 Jahre verlängert werden. Im Osimertinib-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 39,13 Monate, im Placebo-Arm hingegen belief sich dieses auf nur 5,55 Monate. Somit konnte das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben um 84% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,16 [0,10; 0,24]; $p<0,001$).

Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit von Osimertinib in der vorliegenden Indikation lassen sich durch den Endpunkt PFS im ZNS (beurteilt durch einen Neuroradiologen (BICR)) bestätigen. So ließ sich das Risiko, einen Progress im ZNS zu entwickeln oder zu versterben, unter der Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant um 83% reduzieren (HR [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,32]; $p<0,001$).

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig in den Items Fatigue (HR [95%-KI]: 1,42 [1,01; 2,00]; $p=0,0454$) und Diarrhö (HR [95%-KI]: 1,79 [1,25; 2,57]; $p=0,0016$) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms. Jedoch ist die Ausprägung des Effekts bei Fatigue nur geringfügig. Das Item Diarrhö ist eine unter der Behandlung mit Osimertinib bekannte Nebenwirkung, die im Allgemeinen gut zu behandeln ist. In allen anderen Symptomskalen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

EORTC QLQ-LC13 - Symptomskalen

Innerhalb der Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung alleinig für das Item Dyspnoe ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten des Placebo-Arms (HR [95%-KI]: 1,43 [1,04; 1,98]; $p=0,0301$). Auch dieser ist in der Ausprägung nur geringfügig.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigte sich über den gesamten Auswertungszeitraum kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

PGIS

Für den Endpunkt PGIS, bei dem die Patient:innen eigenständig ihre Krebs-Symptomatik insgesamt einschätzen, zeigte sich bzgl. der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Osimertinib. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses bei Patient:innen im Osimertinib-Arm betrug 11,0 Monate im Vergleich zu 3,7 Monaten bei Patient:innen im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,57 [0,38; 0,84]; p=0,0046).

Für die Nutzendimension **Morbidität** zeigen die Ergebnisse der Studie LAURA zum PFS eine nachhaltige und bislang nicht erreichte Verbesserung des Gesundheitszustandes der betroffenen Patient:innen. Die durch Osimertinib erreichte, beträchtliche Reduktion des Progressionsrisikos ist für die Patient:innen nach der Durchführung der CRT in kurativer Intention von höchster therapeutischer Relevanz und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar. Dies wird unterstützt durch die Befragung der Patient:innen selbst im Rahmen des PGIS, der ebenfalls eine deutliche Verzögerung der allgemeinen krebsbedingten Symptomverschlechterung zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich über den gesamten Auswertungszeitraum in keiner der fünf Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch die allgemeine Lebensqualität/der globale Gesundheitszustand zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** treten durch die Behandlung mit Osimertinib keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Funktionsskalen auf.

Sicherheit

Im Osimertinib-Arm traten schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit 35,0% der Patient:innen häufiger auf als im Placebo-Arm (12,3% der Patient:innen). Dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,98 [1,11; 3,54]; p=0,0206). Ebenfalls wurden SUE im Osimertinib-Arm mit 38,5% der Patient:innen häufiger beobachtet als im Placebo-Arm mit 15,1% der Patient:innen. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 1,83 [1,05; 3,17]; p=0,0316). Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 1,60 [0,61; 4,19]; p=0,3382).

Bei Betrachtung der UESI zeigte sich nur für das SUESI Strahlenpneumonitis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Osimertinib (HR [95%-KI]: 2,73 [1,004; 7,43]; p=0,0490).

Die Häufigkeit und Schwere beobachteter UE sollten differenziert vor dem Hintergrund des durch den Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Für die Nutzendimension **Sicherheit** zeigt sich, dass Osimertinib in der Studie LAURA insgesamt von dem größten Teil der Patient:innen gut toleriert wurde. Die Sicherheitsdaten der Studie stimmen mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten Sicherheitsprofil von Osimertinib überein. Im Regelfall können zudem UE, die seit der Erstzulassung von Osimertinib hinreichend bekannt sind, gut behandelt werden. Dies wird unterstützt durch die Studienergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen, die zeigen, dass eine Behandlung mit Osimertinib keine Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervorruft.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ein Zusatznutzen wird aufgrund fehlender Evidenz für die Teilpopulationen 1 und 2 nicht beansprucht.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie LAURA in den Kontext des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes eingeordnet.

Es besteht ein bislang hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf an zielgerichteten Behandlungsalternativen speziell bei Vorliegen einer EGFR-Mutation. Dieser kann, wie die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, mittels Osimertinib adressiert werden. Die Behandlung mit Osimertinib zeigte in der Studie LAURA bis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnittes eine erhebliche Reduktion des Progressionsrisikos inklusive des Auftretens von ZNS-Metastasen für die Gesamtpopulation gegenüber einer Behandlung mit Placebo (im Sinne von BSC), welches sich bei aktuell noch geringer Datenreife schon in einem Trend im Gesamtüberleben zugunsten von Osimertinib widerspiegelt. Ein langes progressionsfreies Überleben nach Durchführung einer kurativ intendierten CRT unter Erhaltung des Gesundheitszustands ist für die Patient:innen von großer Bedeutung und stellt ein wichtiges, patientenrelevantes Charakteristikum des Therapieerfolges dar.

Durch die Therapie mit Osimertinib treten neben Diarrhö, einer bekannten Nebenwirkung von Osimertinib, keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen auf Ebene der Symptom- und Funktionsskalen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, auf, die im Ausmaß mehr als geringfügig sind. Anhand der EQ-5D VAS konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustands gezeigt werden. Dahingegen zeigt sich anhand des PGIS eine deutliche Verzögerung der krebspezifischen Symptomlast unter der Behandlung mit Osimertinib. Die Daten zur Sicherheit bestätigen zudem das bekannte Sicherheitsprofil von Osimertinib, das mit einer für eine onkologische Therapie guten Verträglichkeit einhergeht.

Schlussfolgernd wird ersichtlich, dass Osimertinib vor dem Hintergrund einer deutlichen Verzögerung oder gar Verhinderung der Krankheitsprogression bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine bedeutsame, hochwirksame und zielgerichtete neue Behandlungsoption für Patient:innen im Anwendungsgebiet darstellt.

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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1 (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen)	Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.
Teilpopulation 2 (PD-L1 in $< 1\%$ der Tumorzellen)	Es liegen keine geeigneten Daten Zur Ableitung eines Zusatznutzens vor.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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.

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.

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

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

Nicht zutreffend.

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.

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. EPAR-Produktinformation TAGRISSO® (Osimertinib). 0000.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-108: Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). 2023.
3. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
4. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.1 Osimertinib (AZD9291) - D5160C00048. Appendix 16.1.1 Protocol and Protocol Amendments. 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). 2023.
5. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Appendix 16.1.9 Osimertinib (AZD9291) - D5160C00048. Appendix 16.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis. 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). 2023.
6. AstraZeneca AB. Clinical Study Report Osimertinib (AZD9291)-D5160C00048. A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, 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). 2024.
7. 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 18. Juli 2024, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3, in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf].
13. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012). 2012.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Hjerstad 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.
18. 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.

19. 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.
20. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 612. Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet). 2018.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 786. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
23. 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.
24. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
25. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
26. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Olaparib (Lynparza®) Modul 4A. 2023.

31. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Durvalumab (IMFINZI®) Modul 4A. 2023.
32. 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.
33. 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.
34. 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).
35. 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.
36. 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.
37. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.
38. 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.
39. 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.
40. 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>].

41. 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].
42. 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). 2024.
43. EU-CTR. 2018-001061-16. 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). 2018.
44. WHO ICTRP. CTIS2022-500860-36-00. A global study to assess the effects of Osimertinib following chemoradiation in patients with Stage III unresectable non-small cell lung cancer (LAURA). 2024.
45. WHO ICTRP. PER-030-19. 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). 2024.
46. WHO ICTRP. JPRN-jRCT2080224097. LAURA. 2023.
47. WHO ICTRP. CTIRI/2018/10/016042. 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. 2024.
48. Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med. 2024.
49. Kim H, Park S, Jung HA, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, et al. EGFR Mutation-Positive Unresectable Stage III Non-Squamous Lung Cancer Is Associated with a High Incidence of Brain Metastasis. Cancer research and treatment. 2023;55(2):498-505.
50. Ochiai S, Nomoto Y, Watanabe Y, Yamashita Y, Toyomasu Y, Kawamura T, et al. The impact of epidermal growth factor receptor mutations on patterns of disease recurrence after chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a literature review and pooled analysis. J Radiat Res. 2016;57(5):449-59.
51. Park SE, Noh JM, Kim YJ, Lee HS, Cho JH, Lim SW, et al. EGFR Mutation Is Associated with Short Progression-Free Survival in Patients with Stage III Non-squamous Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. Cancer research and treatment. 2019;51(2):493-501.

52. AstraZeneca AB. Zusatzanalysen zur Studie LAURA. 2024.
53. Robert Koch-Institut [Hrsg] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg]. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
54. 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.
55. 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.
56. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). Satellite NSCLC Stage I-III. Interim report 5 - 2023. Database cut: 30. Juni 2023. 2023.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 11.2024. 2024.
58. Horinouchi H, Atagi S, Oizumi S, Ohashi K, Kato T, Kozuki T, et al. Real-world outcomes of chemoradiotherapy for unresectable Stage III non-small cell lung cancer: The SOLUTION study. Cancer Med. 2020;9(18):6597-608.

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	18.11.2024
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	_a

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	6.781
2	NSCLC.mp.	12.590
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.	26.948
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	237
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	1.236
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	28.044
7	Osimertinib.mp.	519
8	Tagrisso.mp.	27
9	Mereletinib.mp.	0
10	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	49
11	7 or 8 or 9 or 10	540
12	6 and 11	526
13	remove duplicates from 12	268
a: Es wurde bei der Suche nicht auf einen bestimmten Studientyp eingeschränkt, daher wurde kein Suchfilter verwendet.		

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Datum der Suche	18.11.2024
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/	76.770
2	NSCLC.mp.	67.981

3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (non-small cell adj10 carcino*) or (squamous cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (non-small cell adj10 canc*) or (squamous cell adj10 canc*)).mp.	305.282
4	exp Adenocarcinoma of Lung/	15.139
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	40.627
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	336.847
7	Osimertinib.mp.	3.268
8	Tagrisso.mp.	40
9	Mereletinib.mp.	2
10	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	248
11	7 or 8 or 9 or 10	3.338
12	6 and 11	2.894
13	randomized controlled trial.pt.	625.972
14	controlled clinical trial.pt.	95.635
15	randomi#ed.ab.	797.761
16	placebo.ab.	253.677
17	clinical trials as topic.sh.	203.786
18	randomly.ab.	446.675
19	trial.ti.	322.790
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.692.115
21	exp animals/ not humans.sh.	5.276.824
22	20 not 21	1.561.986
23	randomized controlled trial.pt.	625.972
24	randomi#ed.mp.	1.152.799
25	placebo*.mp.	276.518
26	23 or 24 or 25	1.231.830
27	12 and 22	269
28	12 and 26	206
29	27 or 28	289
30	limit 29 to (english or german)	284
31	remove duplicates from 30	283
a: Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. b: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.		

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.11.2024
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/	178.320
2	NSCLC.mp.	124.274
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.	449.850
4	exp lung adenocarcinoma/	62.484
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	82.422
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	504.052
7	osimertinib/	9.521
8	Osimertinib.mp.	9.866
9	Tagrisso.mp.	256
10	Mereletinib.mp.	27
11	(AZD9291 or AZD 9291 or AZD-9291).mp.	825
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	9.978
13	6 and 12	8.383
14	random*.tw.	2.142.470
15	placebo*.mp.	548.868
16	double-blind*.tw.	257.541
17	14 or 15 or 16	2.428.869
18	13 and 17	808
19	18 not Medline.cr.	800
20	limit 19 to (english or german)	790
21	remove duplicates from 20	624

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*), 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
Datum der Suche	19.11.2024
Eingabeoberfläche	Other Terms
Suchstrategie	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
Treffer	330

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	19.11.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
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	19.11.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	OSIMERTINIB OR TAGRISSO OR MERELETINIB OR AZD9291 OR (AZD 9291) OR AZD-9291
Treffer	490

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	25.11.2024
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	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de
Datum der Suche	22.11.2024
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	26.11.2024
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie:	Osimertinib / Tagrisso / AZD9291 / AZD 9291 / AZD-9291 / Mereletinib
Treffer	184

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
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2		
1	Lu S, Ahn M-J, Reungwetwattana T, Ozguroglu M, Kato T, et al.. 2024. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. <i>Annals of Oncology</i> . Article in press.	Population
2	Lu S., Kato T., Dong X., Ahn M.-J., Quang L.-V. et al.. 2024. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. <i>New England Journal of Medicine</i> . 391 (7), 585.	Population
3	Lu S., Kato T., Dong X., Ahn M.-J., Quang L.-V. et al.. 2024. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. <i>New England Journal of Medicine</i> . 391 (7), 585.	Duplikat

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 Registereinträgen 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
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02099058	AbbVie. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02099058	Population
2	NCT06093503	AbbVie. 2024 Jun 26. 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/study/NCT06093503	Intervention
3	NCT04721015	AbbVie. 2024 Aug 14. 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/study/NCT04721015	Population
4	NCT03858491	Academisch ZM. 2022 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03858491	Intervention
5	NCT03872440	Addario Lung Cancer Medical Institute. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: PDX Models From EGFR Mutant Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03872440	Population
6	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/study/NCT03680183	Population
7	NCT05089916	AIO Sg. 2024 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089916	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
8	NCT05298176	Amsterdam UMC IV. . ClinicalTrials.gov: Combining Afatinib and Concurrent Chemotherapy, Followed by Osimertinib and Concurrent Chemotherapy, in Untreated EGFR Positive NSCLC Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05298176	Population
9	NCT05120960	Anderson Cancer Center MD. 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/study/NCT05120960	Population
10	NCT05017025	Anderson Cancer Center MD. 2024 Mai 16. 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/study/NCT05017025	Intervention
11	NCT04479306	Anderson Cancer Center MD. 2024 Jun 4. 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/study/NCT04479306	Population
12	NCT03410043	Anderson Cancer Center MD. 2024 Jun 24. 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/study/NCT03410043	Population
13	NCT05364073	ArriVent BioPharma I. 2024 Jul 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/study/NCT05364073	Intervention
14	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/study/NCT03394118	Population
15	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04001777	Intervention
16	NCT02368990	AstraZeneca. 2015 Jul 8. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2 nd Line STandard of cAre Registry. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02368990	Population
17	NCT02405247	AstraZeneca. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02405247	Population
18	NCT02224053	AstraZeneca. 2016 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02224053	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
19	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02451852	Population
20	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/study/NCT03053297	Studientyp
21	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/study/NCT02317016	Population
22	NCT03519958	AstraZeneca. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Testing Practices in Hong Kong. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03519958	Studientyp
23	NCT03133234	AstraZeneca. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03133234	Studientyp
24	NCT02179671	AstraZeneca. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1 st Immune-Mediated Therapy (IMT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02179671	Intervention
25	NCT02756039	AstraZeneca. 2019 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02756039	Studientyp
26	NCT03137264	AstraZeneca. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Resistance & Activating Mutations Diagnosed Among NSCLC Community Dwelling EGFR Mutation Positive Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03137264	Studientyp
27	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02529995	Population
28	NCT03761901	AstraZeneca. 2020 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Study to Describe Treatment Patterns and Outcomes in EGFRm NSCLC Patients in Belgium. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03761901	Studientyp
29	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02777567	Studientyp
30	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/study/NCT02228369	Population
31	NCT03853551	AstraZeneca. 2021 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Study in Indian Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03853551	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
32	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/study/NCT02197247	Intervention
33	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/study/NCT03219970	Population
34	NCT02474355	AstraZeneca. 2021 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02474355	Population
35	NCT02908750	AstraZeneca. 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/study/NCT02908750	Intervention
36	NCT03463525	AstraZeneca. 2023 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Open-label PET Study With [¹¹ C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03463525	Population
37	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215951	Intervention
38	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/study/NCT02151981	Population
39	NCT02923947	AstraZeneca. 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/study/NCT02923947	Population
40	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01802632	Population
41	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/study/NCT02163733	Studientyp
42	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Real-World Study on Gene Profile in Patients With Advanced NSCLC Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy(GPS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05219162	Studientyp
43	NCT03778229	AstraZeneca. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03778229	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
44	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Jul 17. 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/study/NCT03944772	Population
45	NCT03485326	AstraZeneca. 2024 Jul 23. 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/study/NCT03485326	Studientyp
46	NCT04351555	AstraZeneca. 2024 Aug 5. 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/study/NCT04351555	Population
47	NCT02296125	AstraZeneca. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02296125	Population
48	NCT02511106	AstraZeneca. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02511106	Population
49	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03918304	Studientyp
50	NCT06039683	AstraZeneca. 2024 Aug 26. 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/study/NCT06039683	Studientyp
51	NCT04765059	AstraZeneca. 2024 Aug 27. 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/study/NCT04765059	Intervention
52	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02143466	Intervention
53	NCT02454933	AstraZeneca. 2024 Sep 19. 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/study/NCT02454933	Population
54	NCT02197234	AstraZeneca. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02197234	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
55	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Sep 23. 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/study/NCT05120349	Population
56	NCT04606771	AstraZeneca. 2024 Sep 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Savolitinib Plus Osimertinib vs Savolitinib Plus Placebo in Patients With EGFRm+ and MET Amplified Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606771	Intervention
57	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Nov 5. 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/study/NCT05526755	Population
58	NCT03833154	AstraZeneca. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Vs Placebo with SBRT 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/study/NCT03833154	Population
59	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Nov 5. 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/study/NCT05261399	Population
60	NCT05801029	AstraZeneca. 2024 Nov 6. 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/study/NCT05801029	Intervention
61	NCT02094261	AstraZeneca. 2024 Nov 6. 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/study/NCT02094261	Population
62	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Nov 14. ClinicalTrials.gov: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06068049	Studientyp
63	NCT03521154	AstraZeneca. . 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/study/NCT03521154	Population
64	NCT03239340	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03239340	Studientyp
65	NCT02491944	AstraZeneca. . 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/study/NCT02491944	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
66	NCT04035486	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study of Osimertinib With or Without Chemotherapy as 1 st Line Treatment in Patients With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor Non-Small Cell Lung Cancer (FLAURA2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486	Intervention
67	NCT06417814	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dato-DXd With or Without Osimertinib Compared With Platinum Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06417814	Intervention
68	NCT03457220	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With T790M Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03457220	Studientyp
69	NCT05647122	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05647122	Population
70	NCT06376084	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Chemotherapy as First-line Therapy for EGFR Mutation-positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06376084	Studientyp
71	NCT02442349	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02442349	Population
72	NCT06350097	AstraZeneca. . 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/study/NCT06350097	Intervention
73	NCT05103605	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Prospective Cohort of Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Activating EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05103605	Studientyp
74	NCT05629234	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Osimertinib (TAGRISSO) (ROSY-T). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629234	Population
75	NCT02096679	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096679	Population
76	NCT02161770	AstraZeneca. . 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/study/NCT02161770	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
77	NCT02157883	AstraZeneca. . 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/study/NCT02157883	Population
78	NCT05546866	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Adjuvant Osimertinib in NSCLC With Uncommon EGFRm. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05546866	Population
79	NCT02997501	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02997501	Studientyp
80	NCT01951599	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01951599	Population
81	NCT06194448	AstraZeneca. . 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/study/NCT06194448	Intervention
82	NCT04031898	AstraZeneca. . ClinicalTrials.gov: Treatment Patterns, Outcomes and Testing in EGFRm NSCLC Patients With EGFR TKI 1L Across Europe (REFLECT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04031898	Studientyp
83	NCT06574347	Avistone Biotechnology Co. L. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Vebreltinib Plus PLB1004 as the First-line Therapy for Patients With EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06574347	Intervention
84	NCT04769388	Beijing Cancer Prevention & Treatment Society. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Chemotherapy vs Osimertinib in EGFRm NSCLC With Persistence Week-3 ctDNA EGFRm After 1L Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04769388	Population
85	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/study/NCT02424617	Intervention
86	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/study/NCT05394831	Intervention
87	NCT05256290	Black Diamond Therapeutics I. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study of BDTX-1535 in Patients With Glioblastoma or Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05256290	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
88	NCT05314296	Blokhin National Medical Research Center of Oncology NN. 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/study/NCT05314296	Population
89	NCT05153408	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: (HARMONY) Study of BLU-701 in EGFR-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153408	Intervention
90	NCT04862780	Blueprint Medicines Corporation. 2024 Jan 12. ClinicalTrials.gov: (SYMPHONY) Phase ½ Study Targeting EGFR Resistance Mechanisms in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862780	Intervention
91	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/study/NCT04179890	Studientyp
92	NCT03370770	Boehringer I. . ClinicalTrials.gov: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03370770	Intervention
93	NCT06675695	Brigham and Women's Hospital. 2024 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Emulation of the FLAURA (NCT02296125) Trial Using Specialty Oncology Electronic Health Records Databases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06675695	Studientyp
94	NCT06618287	Bristol-Myers S. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Drug Levels, and Preliminary Efficacy of BMS-986507 Combinations in Adult Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06618287	Population
95	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency. . ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib + SRS vs Osimertinib Alone for Brain Metastases in EGFR Positive Patients With NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769103	Population
96	NCT06452433	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2024 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Gumarontinib Combined With 3rd EGFR-TKI in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06452433	Intervention
97	NCT06185400	Cancer Institute and Hospital CAoMS. . ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With EGFR or HER2 TKI for Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With HER2 Alterations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06185400	Population
98	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03535363	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
99	NCT05136014	Central Hospital N. 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/study/NCT05136014	Studientyp
100	NCT05195619	Centre Hospitalier Univ. 2023 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Personalized DC Vaccines in Non Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195619	Intervention
101	NCT05998993	Centro de Tratamiento e Investigaci+³n sobre C+Ýncer LCSA. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate SBRT for EGFR Mutant NSCLC Patients Receiving Osimertinib (CULTRO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05998993	Intervention
102	NCT06394674	Changhai H. 2024 Jul 26. 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/study/NCT06394674	Population
103	NCT05284994	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. . ClinicalTrials.gov: TQ-B3525 Tablets Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284994	Intervention
104	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/study/NCT02769286	Population
105	NCT02954523	Chul K. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02954523	Intervention
106	NCT05166616	City of Hope Medical Center. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Minnelide and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05166616	Intervention
107	NCT06014827	City of Hope Medical Center. 2024 Nov 6. 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/study/NCT06014827	Intervention
108	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/study/NCT03799094	Intervention
109	NCT04085315	Collin B. 2024 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085315	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
110	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/study/NCT03255083	Intervention
111	NCT04676477	Daiichi S. 2024 Aug 28. 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/study/NCT04676477	Intervention
112	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib in Combination With Selumetinib in EGFR Inhibitor na+ve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03392246	Intervention
113	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03586453	Population
114	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor na+ve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03122717	Intervention
115	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/study/NCT03543683	Intervention
116	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/study/NCT04184921	Intervention
117	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/study/NCT03532698	Intervention
118	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/study/NCT06018688	Population
119	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/study/NCT06117644	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
120	NCT06436144	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Etoposide as First-Line Treatment in Osimertinib-Resistant Advanced EGFR-Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06436144	Studientyp
121	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/study/NCT03450330	Intervention
122	NCT05785741	DualityBio Inc.. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of DB-1310 in Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785741	Population
123	NCT03434418	Duke University. . ClinicalTrials.gov: A Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03434418	Population
124	NCT04099836	Duke University. . ClinicalTrials.gov: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099836	Population
125	NCT02789345	Eli Lilly and Company. 2024 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02789345	Intervention
126	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2024 Aug 29. 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/study/NCT02411448	Intervention
127	NCT03940703	EMD Serono Research & Development Institute I. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03940703	Population
128	NCT04762199	Emory University. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: MRX-2843 and Osimertinib for the Treatment of Advanced EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04762199	Intervention
129	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/study/NCT05493501	Intervention
130	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/study/NCT04959981	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
131	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/study/NCT03133546	Population
132	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Locally Ablative Radiotherapy in Patients With Synchronous Oligo-metastatic EGFR Mutant NSCLC (STEREO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908956	Population
133	NCT05601973	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: 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/study/NCT05601973	Population
134	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2022 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02856893	Population
135	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/study/NCT04438902	Population
136	NCT04391283	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. . ClinicalTrials.gov: First Line Osimertinib for EGFR Mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer in Real World Chinese Setting. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04391283	Studientyp
137	NCT06532149	Fondazione Policlinico Univ. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Erectile Dysfunctions, gonadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06532149	Enpunkte
138	NCT05785208	Fondazione Policlinico Univ. . ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Osimertinib in Treatment-naïve Patients With EGFR Mutant NSCLC According to TP53 Mutational Status. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05785208	Population
139	NCT04811001	Fondazione RT. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Best EGFR-TKI Sequence in NSCLC Harboring EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811001	Intervention
140	NCT04764214	Fudan University. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: SRT for Residual Oligometastases of NSCLC After 3rd Generation EGFR-TKIs. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04764214	Population
141	NCT06604689	Fudan University. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: AI-guided Prognostication and Cranial Radiotherapy Optimization in EGFR-TKI-treated Non-small Cell Lung Cancer Patients With Baseline Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06604689	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
142	NCT06323148	Fudan University. . 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/study/NCT06323148	Population
143	NCT04136535	Fudan University. . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Anlotinib Hydrochloride for Osimertinib-resistant Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04136535	Population
144	NCT06613633	Fudan University. . ClinicalTrials.gov: Third-generation EGFR-TKI Treatment in Metastatic EGFR-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06613633	Population
145	NCT05663177	Fujian CH. . ClinicalTrials.gov: Almonertinib Plus Metronomic Oral Vinorelbine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663177	Intervention
146	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/study/NCT03790397	Population
147	NCT05954871	Genentech I. 2024 Aug 27. 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/study/NCT05954871	Intervention
148	NCT04486833	Genprex I. . ClinicalTrials.gov: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486833	Population
149	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/study/NCT05281406	Population
150	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/study/NCT03029858	Population
151	NCT04988607	Guangdong Association of Clinical Trials. 2021 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Plus Bevacizumab in Untreated EGFR Exon21 L858R Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988607	Intervention
152	NCT05536505	Guangdong Association of Clinical Trials. 2022 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatment Based on MRD for EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05536505	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
153	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/study/NCT05163249	Intervention
154	NCT04575415	Guangdong Association of Clinical Trials. . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab Plus EGFR-TKIs in Chinese Patients With EGFR-mutant NSCLC: a Real-world Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04575415	Intervention
155	NCT04316351	Guangzhou Institute of Respiratory Disease. 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/study/NCT04316351	Population
156	NCT06304441	Guangzhou Medical University. . 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/study/NCT06304441	Population
157	NCT06296745	Guangzhou Medical University. . ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis From Lung Adenocarcinoma That Progressed After Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06296745	Population
158	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/study/NCT05033691	Population
159	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/study/NCT04338243	Population
160	NCT05127382	Hellenic Cooperative Oncology Group. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib as 1st Line Therapy for Patients With Advanced EGFR Positive Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05127382	Population
161	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/study/NCT02771314	Intervention
162	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/study/NCT04644432	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
163	NCT04356118	Hui B. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Recombinant Human Endostatin in Non-Small Cell Lung Cancer With Leptomeningeal Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04356118	Population
164	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Mai 30. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06109558	Intervention
165	NCT06477055	Hunan Province TH. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: The Recurrence Gene Profiles of Adjuvant Osimertinib Therapy in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06477055	Studientyp
166	NCT06196814	Hunan Province TH. . ClinicalTrials.gov: AK112 Plus Platinum-based Chemotherapy for EGFR/ALK/ROS1 Positive NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06196814	Intervention
167	NCT06174857	Hunan Province TH. . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06174857	Studientyp
168	NCT04322890	Hunan Province TH. . ClinicalTrials.gov: Treatment Strategies and Survival Outcome for Non-small Cell Lung Cancer With Oncogenic Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322890	Population
169	NCT05009836	Hutchison Medipharma Limited. . ClinicalTrials.gov: Clinical Study on Savolitinib + Osimertinib in Treatment of EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05009836	Population
170	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. . ClinicalTrials.gov: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05015608	Population
171	NCT05228015	Ikena O. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Oral TEAD Inhibitor Targeting the Hippo Pathway in Subjects with Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228015	Intervention
172	NCT02917993	Incyte Corporation. 2024 Jun 27. 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/study/NCT02917993	Intervention
173	NCT04772235	Instituto Oncológico DR. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Repotrectinib and Osimertinib in NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772235	Intervention
174	NCT06053099	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. . 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/study/NCT06053099	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
175	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. . ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib in Patients with a Lung Cancer with Brain or Leptomeningeal Metastases with EGFR Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04233021	Population
176	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/study/NCT04965701	Studientyp
177	NCT04720976	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: JAB-3312 Based Combination Therapy in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720976	Intervention
178	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/study/NCT06206850	Population
179	NCT04988295	Janssen Research & Development L. 2024 Sep 19. 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/study/NCT04988295	Population
180	NCT04487080	Janssen Research & Development L. 2024 Nov 5. 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/study/NCT04487080	Intervention
181	NCT05498428	Janssen Research & Development L. . 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/study/NCT05498428	Intervention
182	NCT04077463	Janssen Research & Development L. . 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/study/NCT04077463	Intervention
183	NCT05388669	Janssen Research & Development L. . 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/study/NCT05388669	Intervention
184	NCT05663866	Janssen Research & Development L. . ClinicalTrials.gov: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05663866	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
185	NCT06093945	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. . ClinicalTrials.gov: Effect of Omeprazole on Pharmacokinetics of SHR2554 in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06093945	Intervention
186	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/study/NCT05489731	Intervention
187	NCT05477615	Jin HK. 2022 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Lazertinib/Pemetrexed/Carboplatin After Osimertinib Failure in NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477615	Population
188	NCT06530719	Jin Y. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib in Patients With EGFR-sensitive Mutated Non-small Cell Lung Cancer Progression After Receiving Adjuvant Targeted Therapy Following Radical Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06530719	Population
189	NCT06067776	Jonathan R. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib, Cetuximab, and Tucatinib for the Treatment of EGFR-Mutant Stage IV or Recurrent Non-small Lung Cell Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06067776	Population
190	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2024 Jun 13. 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/study/NCT04285671	Population
191	NCT03732352	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: 18F-FDG PET and Osimertinib in Evaluating Glucose Utilization in Patients with EGFR Activated Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732352	Population
192	NCT05401110	Karen Reckamp MD. . ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With Carotuximab in Advanced, EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401110	Intervention
193	NCT05816252	Klus Pharma Inc.. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of SKB264 for the Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05816252	Intervention
194	NCT06507306	Kumquat Biosciences Inc.. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of KQB198 as Monotherapy and in Combination in Participants With Advanced Solid Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507306	Population
195	NCT05693090	Kura Oncology I. . ClinicalTrials.gov: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05693090	Intervention
196	NCT05583409	Li Z. . ClinicalTrials.gov: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583409	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
197	NCT04695925	Li Zhang MD. 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/study/NCT04695925	Population
198	NCT06032936	LianBio LLC. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032936	Intervention
199	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05748093	Intervention
200	NCT04335292	Mark V. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer with Osimertinib Third-line Rechallenge. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04335292	Population
201	NCT03891615	Massachusetts General Hospital. . ClinicalTrials.gov: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03891615	Intervention
202	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Oleclumab (MEDI9447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03381274	Intervention
203	NCT02841579	MedSIR. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841579	Population
204	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/study/NCT03755102	Population
205	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2023 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02803203	Intervention
206	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/study/NCT03810807	Intervention
207	NCT03567642	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Osimertinib, Platinum and Etoposide for Patients With Metastatic EGFR Mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03567642	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
208	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04410796	Intervention
209	NCT03515837	Merck Sharp & Dohme LLC. . 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/study/NCT03515837	Population
210	NCT04868877	Merus NV. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR, Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Advanced NSCLC and Other Solid Tumors, Alone and in Combination. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04868877	Intervention
211	NCT04413201	Michael H. 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/study/NCT04413201	Population
212	NCT03418532	Molecular Partners AG. . ClinicalTrials.gov: MP0250 DARPIn- ½ Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03418532	Intervention
213	NCT03865511	Nantes University Hospital. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03865511	Population
214	NCT06362980	National Cancer Center. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: A Study With BPI-1178 and Osimertinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06362980	Intervention
215	NCT06156527	National Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase II Study of LAZE rtinib Alone Versus Lazertinib Plus bevaCizumab for NSCLC With EGFR + & Smoker. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06156527	Intervention
216	NCT05773092	National Cancer Centre. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Osimertinib and S-1 in Treatment Resistant EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05773092	Population
217	NCT02759835	National Cancer Institute (. 2024 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02759835	Population
218	NCT02503722	National Cancer Institute (. 2024 Jul 3. 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/study/NCT02503722	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
219	NCT02520778	National Cancer Institute (. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02520778	Intervention
220	NCT02971501	National Cancer Institute (. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02971501	Population
221	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Telaglenastat Hydrochloride and Osimertinib in Treating Patients With EGFR-Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03831932	Population
222	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Testing Osimertinib as a Treatment for Lung Cancers With an EGFR Exon 20 Change. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03191149	Population
223	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab as Initial Treatment for Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04181060	Intervention
224	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Nov 18. 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/study/NCT02465060	Population
225	NCT02496663	National Cancer Institute (. . 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/study/NCT02496663	Population
226	NCT06303167	National Cancer Institute (. . ClinicalTrials.gov: Testing AZD9291 as Potentially Targeted Treatment in Cancers With EGFR Genetic Changes (MATCH-Subprotocol E). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06303167	Population
227	NCT02811354	National University Hospital S. 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/study/NCT02811354	Population
228	NCT05037331	National University Hospital S. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for Advanced EGFR-positive NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05037331	Population
229	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/study/NCT06218940	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
230	NCT03040973	Novartis P. 2024 Nov 14. 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/study/NCT03040973	Population
231	NCT04816214	Novartis P. . 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/study/NCT04816214	Population
232	NCT04780568	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Tegavivint as First-Line Therapy for the Treatment of Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04780568	Population
233	NCT06630325	OHSU Knight Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: A Precision Medicine Approach (SMMART-ACT) for the Treatment of Patients With Advanced, Recurrent Sarcoma, Prostate, Breast, Ovarian or Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630325	Population
234	NCT04135807	Oliver Jonas P. 2023 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Implantable Microdevice In Primary Brain Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04135807	Studientyp
235	NCT06525246	Ono Pharmaceutical Co.Ltd. . ClinicalTrials.gov: Study of ONO-7475 in Combination With Osimertinib in EGFR Gene Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06525246	Intervention
236	NCT02504346	Oslo University Hospital. . 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/study/NCT02504346	Population
237	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/study/NCT05458726	Population
238	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/study/NCT06142617	Intervention
239	NCT06692491	Peking University Shenzhen Hospital. 2024 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Study of Precision Treatment for Rare Tumours in China Guided by PDO and NGS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06692491	Population
240	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/study/NCT03050411	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
241	NCT05834348	Pfizer. 2024 Sep 4. 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/study/NCT05834348	Studientyp
242	NCT06567015	Pierre FM. . ClinicalTrials.gov: Study of FIH of STX-241 in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Resistant to EGFR TKIs. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06567015	Population
243	NCT06538038	PrECOG LLC. 2024 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Prospective Non-Interventional Study Comparing Osimertinib +/- Chemotherapy for EGFR-Mutated NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06538038	Studientyp
244	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/study/NCT02959749	Population
245	NCT05104281	Qingdao CH. . 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/study/NCT05104281	Population
246	NCT04974879	Qingdao CH. . 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/study/NCT04974879	Population
247	NCT06486142	Region S. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: EGFR-mutated Lung Cancer in Randomized Investigator-Initiated Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486142	Population
248	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/study/NCT05020275	Studientyp
249	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/study/NCT03989115	Intervention
250	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Uncommon EGFR AZD9291. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424759	Population
251	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/study/NCT03257124	Population
252	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04591002	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
253	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/study/NCT04563871	Population
254	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/study/NCT05528458	Population
255	NCT06106802	Samsung Medical Center. . ClinicalTrials.gov: Lazertinib & Tepotinib for EGFR Mutant NSCLC in MET Overexpressed or Amplified Who Progressed After Lazertinib Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06106802	Population
256	NCT04148898	Second Affiliated Hospital of 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/study/NCT04148898	Population
257	NCT04425681	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With Bevacizumab for Leptomeningeal Metastasis From EGFR-mutation Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04425681	Population
258	NCT06557096	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: CSF CTC-Capture-Guided EGFR-TKI and Bevacizumab Combination Therapy in EGFR-Mutant Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06557096	Intervention
259	NCT05598528	Second Xiangya Hospital of Central South University. 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/study/NCT05598528	Studientyp
260	NCT03414814	Seoul National University Hospital. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03414814	Population
261	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969823	Population
262	NCT04930133	Seoul St.Mary's H. 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/study/NCT04930133	Studientyp
263	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02824952	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
264	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute. 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/study/NCT02972333	Population
265	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/study/NCT04517526	Population
266	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/study/NCT04870190	Population
267	NCT04882345	Shanghai CH. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882345	Population
268	NCT04770688	Shanghai CH. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770688	Intervention
269	NCT05498389	Shanghai EpimAb Biotherapeutics Co. L. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: EMB-01 in Combination With Osimertinib in Patients With EGFR Mutant Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05498389	Intervention
270	NCT05132777	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2021 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Osimertinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05132777	Intervention
271	NCT05513664	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2022 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Real-World Effectiveness of Osimertinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05513664	Studientyp
272	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/study/NCT06380348	Population
273	NCT06391944	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: JMT101 Combined With Osimertinib in Patients With Stage G3/4b-G3/4 Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Characterized by Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR) Common Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06391944	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
274	NCT04448379	Shanghai JMT-Bio Inc.. . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of JMT101 Combined With Afatinib (or Osimertinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04448379	Intervention
275	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05421936	Studientyp
276	NCT05880706	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Study of BL-B01D1 and BL-B01D1 in Combination With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05880706	Intervention
277	NCT06498986	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of BL-B01D1 in Combination With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06498986	Intervention
278	NCT05020769	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. . ClinicalTrials.gov: SI-B001 Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in the Treatment of Recurrent Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020769	Population
279	NCT06670196	Sichuan Kelun Pharmaceutical Research Institute Co. L. 2024 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Study of SKB264 in Combination with Osimertinib Versus Osimertinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations, Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06670196	Intervention
280	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/study/NCT02736513	Population
281	NCT03318939	Spectrum Pharmaceuticals I. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Poziotinib in Participants With NSCLC Having EGFR or HER2 Exon 20 Insertion Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03318939	Population
282	NCT04829019	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Neurocognition in NSCLC Patients Treated With Osimertinib or Osimertinib + WBI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04829019	Studientyp
283	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/study/NCT01994057	Studientyp
284	NCT05011487	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Osimertinib + Chemotherapy for EGFR-mutant Stage III NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011487	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
285	NCT06227897	Sun Yat-sen University. 2024 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Aumolertinib in EGFR-Mutant Resected Stage IB-IIIa NSCLC (AERESA). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06227897	Population
286	NCT03460275	Sun Yat-sen University. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With Late-stage Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03460275	Population
287	NCT05338619	Sung YL. 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/study/NCT05338619	Intervention
288	NCT04115410	Sungkyunkwan University. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04115410	Studientyp
289	NCT06306456	Suzhou Genhouse Bio Co. L. 2024 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Clinical Study of GH21 Capsules Combined With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06306456	Intervention
290	NCT05642572	SWOG Cancer RN. 2024 Jun 11. 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/study/NCT05642572	Population
291	NCT05805631	Taipei Veterans General Hospital T. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Pemetrexed for Leptomeningeal Metastasis in EGFR-Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05805631	Population
292	NCT06319950	Taizhou H. . ClinicalTrials.gov: High-dose Furmonertinib Versus Osimertinib in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06319950	Population
293	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/study/NCT06383728	Population
294	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/study/NCT06409481	Studientyp
295	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/study/NCT03758677	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
296	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/study/NCT03784599	Intervention
297	NCT04148066	The Netherlands Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: ctDNA Guided Treatment of Early Resistance to Targeted Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04148066	Studientyp
298	NCT04737382	The Netherlands Cancer Institute. . ClinicalTrials.gov: Osimertinib Resistance in Patients With Non-small-cell Lung Carcinoma That Have Progressed. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04737382	Population
299	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/study/NCT03455829	Intervention
300	NCT06186076	Therapex Co. L. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Activity of TRX-221 in EGFRm NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06186076	Intervention
301	NCT04105153	Thoraxklinik-Heidelberg g. 2023 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Real-world Analysis of Workup at Disease Progression and Implementation of Osimertinib for EGFR+ NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04105153	Studientyp
302	NCT04401059	Tian X. . ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC + Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401059	Intervention
303	NCT04397432	Tian X. . ClinicalTrials.gov: Synergistic Effect of Elemene Plus TKIs Compared With TKIs in EGFR-mutated Advanced NSCLC + Retrospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04397432	Studientyp
304	NCT04029350	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2019 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Study of Anlotinib Combined With Osimertinib as Second-line Treatment in Stage IIb-IV NSCLC With Confirmed EGFRm and T790M. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04029350	Population
305	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/study/NCT05507606	Intervention
306	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/study/NCT05686434	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
307	NCT06363734	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: 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://clinicaltrials.gov/study/NCT06363734	Population
308	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2024 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Randomised Phase II Trial of Osimertinib With or Without SRS for EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03497767	Population
309	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/study/NCT05382728	Intervention
310	NCT04798638	TYK Medicines I. . ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of TY-9591 in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04798638	Studientyp
311	NCT05948813	TYK Medicines I. . ClinicalTrials.gov: TY-9591 in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05948813	Population
312	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04216121	Studientyp
313	NCT03810066	University Hospital E. 2024 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03810066	Population
314	NCT04546282	University Hospital M. . ClinicalTrials.gov: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04546282	Studientyp
315	NCT04222335	University Hospital T. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Understanding and Overcoming the Early Adaptive Resistance to EGFR Tyrosine-kinase Inhibitors in Lung Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04222335	Studientyp
316	NCT02664935	University of Birmingham. 2024 Mai 13. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02664935	Population
317	NCT04545710	University of California SD. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Abemaciclib in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Resistance. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04545710	Population
318	NCT03433469	University of California SF. 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/study/NCT03433469	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
319	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/study/NCT03516214	Intervention
320	NCT04541407	University of Colorado D. 2023 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Temodar Plus Tyrosine Kinase Inhibitors for Progressive CNS Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541407	Population
321	NCT03667820	University of Texas Southwestern Medical Center. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib and Stereotactic Ablative Radiation (SABR) in EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667820	Intervention
322	NCT04141644	University of Utah. 2024 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04141644	Intervention
323	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/study/NCT03804580	Studientyp
324	NCT04743505	Washington University School of Medicine. . 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/study/NCT04743505	Intervention
325	NCT06631989	Wayshine Biopharm I. . ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of WSD0922-FU in Patients with EGFRm+ Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06631989	Studientyp
326	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/study/NCT05085054	Population
327	NCT03909334	Xiuning L. . ClinicalTrials.gov: Study of Osimertinib With and Without Ramucirumab in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03909334	Intervention
328	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/study/NCT04816838	Population
329	NCT05034055	Yonsei University. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study of Stereotactic Ablative Radiotherapy(SBRT) Followed by Atezolizumab / Tiragolumab in Treatment-naïve Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05034055	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
330	NCT03446417	Zeno Pharmaceuticals I. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Study of ZN-e4 in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03446417	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
331	2018-004290-28	Academisch ZM. 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
332	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
333	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
334	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
335	2019-001757-54	Apollomics I. 2020 Nov 27. 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
336	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	Studientyp
337	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
338	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
339	2014-000594-39	AstraZeneca AB. 2014 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000594-39	Population
340	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	Population
341	2015-000662-65	AstraZeneca AB. 2015 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre, 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
342	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
343	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	Studientyp
344	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
345	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
346	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
347	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
348	2019-000650-61	AstraZeneca AB. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Open-label, Randomized Study of Osimertinib with or without Platinum Plus Pemetrexed Chemotherapy, as First-line Treatment in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Muta.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000650-61	Intervention
349	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
350	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	Intervention
351	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
352	2021-006374-24	AstraZeneca AB. 2022 Jul 8. 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
353	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
354	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	Studientyp
355	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	Intervention
356	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
357	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	Population
358	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
359	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	Intervention
360	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
361	2021-005879-40	Daiichi Sankyo I. 2022 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: HERTHENAÖ_ '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
362	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
363	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
364	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	Studientyp
365	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
366	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
367	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	Population
368	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	Population
369	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	Population
370	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	Population
371	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
372	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
373	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	Population
374	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	Intervention
375	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
376	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
377	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
378	2019-002805-23	IFCT. 2020 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, multi-centre study, to evaluate the efficacy and safety of osimertinib treatment for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Brain or Leptomeningeal metasta.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23	Population
379	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 NonÖ 'Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001750-34	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
380	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
381	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
382	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	Intervention
383	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
384	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
385	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	Population
386	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
387	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	Population
388	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
389	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
390	2020-003677-21	Novartis Pharma AG. 2021 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III randomized, controlled, open-label, multicenter, global study of capmatinib in combination with osimertinib versus platinum - pemetrexed based doublet chemotherapy in patients with loca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003677-21	Population
391	2013-004482-14	Novartis Pharma Services. 2014 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label study of EGFRmutÖ_ '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
392	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
393	2017-000878-11	OCTIMET Oncology NV. 2017 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A modular, multi-arm, multi-part, first time in patient study to evaluate the safety and tolerability of OMO-1, alone and in combination with anti-cancer treatments, in patients with locally advanc.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000878-11	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
394	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
395	2022-003460-24	Radboud University Medical Center. 2023 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study to determine the intraTUMORal OsImertinib concentration in patients with peritoneal metastasized colorectal cancer (TUMOROID study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003460-24	Population
396	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	Population
397	2018-001868-36	Spectrum Pharmaceuticals I. 2018 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Pozotinib 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	Population
398	2018-004798-29	Stichting Het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. 2019 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Track and treat in NSCLC (TATIN) Ö_ ctDNA guided treatment of early resistance to targeted treatment in patients with EGFR positive NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004798-29	Studientyp
399	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	Population
400	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	Population
401	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
402	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	Population
403	2018-001863-21	Vestre Viken HT. 2018 Aug 14. 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	Population
404	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	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
405	NCT02099058	AbbVie. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Preliminary Efficacy of ABBV-399 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099058	Population
406	NCT06093503	AbbVie. 2024 Jul 8. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06093503	Intervention
407	NCT04721015	AbbVie. 2024 Aug 26. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04721015	Population
408	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON51611	Population
409	NCT03858491	Academisch ZM. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Boosting of Osimertinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03858491	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
410	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	Intervention
411	CTIS2022-503028-29-01	AIO Sg. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Radiation during Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-503028-29-01	Intervention
412	NCT05089916	AIO Sg. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Radiation During Osimertinib Treatment: a Safety and Efficacy Cohort Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05089916	Intervention
413	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
414	NCT05017025	Anderson Cancer Center. 2024 Mai 27. 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
415	NCT04479306	Anderson Cancer Center. 2024 Jun 10. 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	Population
416	NCT03410043	Anderson Cancer Center. 2024 Jul 8. 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	Population
417	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
418	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
419	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028166	Population
420	NCT03394118	Asan Medical Center. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: TAGRISSO (Osimertinib) in NSCLC Patients in Whom T790 Mutations Are Detected by Liquid Biopsy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03394118	Population
421	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0006341	Population
422	NCT04001777	Ascentage Pharma Group Inc.. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: A Study of APG-1252 Plus Osimertinib(AZD9291) in EGFR TKI Resistant NSCLC Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04001777	Intervention
423	CTRI/2024/02/062382	Ashish S. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A study to evaluate efficacy of thrice weekly osimertinib combined with chemotherapy. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/02/062382	Intervention
424	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001970-16-IT	Studientyp
425	NL-OMON54495	Astra Z. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multi-center, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph-node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54495	Population
426	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: AZD9291 US Expanded Access Program. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451852	Population
427	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491944	Population
428	NCT02224053	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224053	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
429	NCT02096679	AstraZeneca. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02096679&rank=1	Population
430	NCT01951599	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT01951599&rank=1	Population
431	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03457220&rank=1	Studientyp
432	NCT03133234	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Effect of Osimertinib in Ethnic Chinese With EGFR and T790M Mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03133234&rank=1	Studientyp
433	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02179671&rank=1	Intervention
434	NCT02777567	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02777567&rank=1	Studientyp
435	NCT03853551	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib Study in Indian Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03853551&rank=1	Population
436	NCT02529995	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02529995&rank=1	Population
437	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02161770&rank=1	Population
438	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02317016&rank=1	Population
439	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02197247&rank=1	Intervention
440	NCT02756039	AstraZeneca. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02756039&rank=1	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
441	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	Population
442	NCT03463525	AstraZeneca. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Open-label PET Study With [¹¹ C]Osimertinib in Patients With EGFRm NSCLC and Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463525	Population
443	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
444	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
445	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	Population
446	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
447	NCT05215951	AstraZeneca. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Chemotherapy in Uncommon EGFRm NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215951	Intervention
448	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
449	JPRN-jRCT2080223253	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: ADAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223253	Population
450	JPRN-jRCT2080222601	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AURA3. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222601	Population
451	JPRN-jRCT2080222938	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: CAURAL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222938	Population
452	JPRN-jRCT2080224097	AstraZeneca. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LAURA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224097	Population
453	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
454	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	Population
455	NCT01802632	AstraZeneca. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01802632	Population
456	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	Studientyp
457	NCT02997501	AstraZeneca. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997501	Studientyp
458	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
459	NCT05219162	AstraZeneca. 2024 Jun 3. 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	Studientyp
460	NCT02197234	AstraZeneca. 2024 Jul 8. 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	Population
461	NCT03778229	AstraZeneca. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: Osimertinib Plus Savolitinib in EGFRm+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03778229	Population
462	NCT03944772	AstraZeneca. 2024 Jul 29. 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
463	NCT03485326	AstraZeneca. 2024 Aug 5. 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
464	NCT04351555	AstraZeneca. 2024 Aug 12. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
465	NCT03239340	AstraZeneca. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: A Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03239340	Studientyp
466	NCT06039683	AstraZeneca. 2024 Sep 2. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT06039683	Studientyp
467	NCT02296125	AstraZeneca. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02296125	Population
468	NCT03918304	AstraZeneca. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy - PLUS. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03918304	Studientyp
469	NCT04765059	AstraZeneca. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04765059	Intervention
470	NCT02143466	AstraZeneca. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02143466	Intervention
471	NCT02454933	AstraZeneca. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02454933	Population
472	NCT05120349	AstraZeneca. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05120349	Population
473	NCT05629234	AstraZeneca. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Roll Over Study for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study With Osimertinib (TAGRISSO) (ROSY-T). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05629234	Population
474	NCT04035486	AstraZeneca. 2024 Okt 21. 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). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04035486	Intervention
475	NCT05647122	AstraZeneca. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: First in Human Study of AZD9592 in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05647122	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
476	NCT05546866	AstraZeneca. 2024 Okt 21. 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
477	NCT06376084	AstraZeneca. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: Osimertinib With Chemotherapy as First-line Therapy for EGFR Mutation-positive NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06376084	Studientyp
478	NCT06068049	AstraZeneca. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: OSIREAL - Osimertinib RWE on EGFRm NSCLC in Spain. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06068049	Studientyp
479	NCT05103605	AstraZeneca. 2024 Okt 28. 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	Studientyp
480	NCT06417814	AstraZeneca. 2024 Nov 4. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dato-DXd With or Without Osimertinib Compared With Platinum Based Doublet Chemotherapy in Participants With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06417814	Intervention
481	NCT06350097	AstraZeneca. 2024 Nov 4. 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	Intervention
482	NCT05526755	AstraZeneca. 2024 Nov 11. 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
483	NCT05801029	AstraZeneca. 2024 Nov 11. 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
484	NCT03833154	AstraZeneca. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Vs Placebo with SBRT 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
485	NCT02094261	AstraZeneca. 2024 Nov 11. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
486	NCT05261399	AstraZeneca. 2024 Nov 11. 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
487	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	Studientyp
488	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	Studientyp
489	EUCTR2012-004628-39-GB	AstraZeneca AB. 2019 Jun 30. WHO ICTRP:. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-GB	Population
490	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	Population
491	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
492	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
493	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
494	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
495	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000058-89-DE	Population
496	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020845	Population
497	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/12/029451	Intervention
498	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/04/032961	Population
499	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-IT	Intervention
500	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003969-18-AT	Intervention
501	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016042	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
502	EUCTR2015-000662-65-BE	AstraZeneca AB. 2024 Jun 24. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE	Population
503	EUCTR2018-002572-41-PL	AstraZeneca AB. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Study of durvalumab or placebo administered with radiation therapy for patients with early stage non-small cell lung cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002572-41-PL	Population
504	CTRI/2020/06/025980	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A clinical trial to check if combination therapy of osimertinib plus platinum plus pemetrexed is better than monotherapy (osimertinib) for patient with Epidermal growth factor receptor positive Locally Advance or Metastatic Non- small Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/06/025980	Intervention
505	CTIS2022-500860-36-00	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A global study to assess the effects of Osimertinib following chemoradiation in patients with Stage III unresectable non-small cell lung cancer (LAURA). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-500860-36-00	Population
506	CTIS2023-508800-39-00	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. 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. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508800-39-00	Intervention
507	CTIS2022-502606-33-00	AstraZeneca AB. 2024 Jul 22. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502606-33-00	Population
508	EUCTR2018-003974-29-SE	AstraZeneca AB. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003974-29-SE	Population
509	CTIS2024-512581-34-00	AstraZeneca AB. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFRm+/MET+ non small cell lung cancer following prior osimertinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512581-34-00	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
510	CTIS2024-512564-58-00	AstraZeneca AB. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFRm+/MET+ non small cell lung cancer following prior osimertinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-512564-58-00	Population
511	CTIS2022-501528-58-00	AstraZeneca AB. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: ROSY-T: Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Osimertinib (TAGRISSO) and are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-501528-58-00	Population
512	CTIS2023-504624-25-00	AstraZeneca AB. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504624-25-00	Population
513	PER-091-20	AstraZeneca AB. 2024 Okt 14. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-091-20	Population
514	PER-030-19	AstraZeneca AB. 2024 Okt 14. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-030-19	Population
515	PER-025-20	AstraZeneca AB. 2024 Okt 14. 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). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-025-20	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
516	CTIS2024-516330-35-00	AstraZeneca AB. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Chemotherapy Plus Osimertinib Against Chemotherapy Plus Placebo in Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (COMPEL). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516330-35-00	Intervention
517	CTIS2023-509943-28-00	AstraZeneca AB. 2024 Nov 11. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509943-28-00	Population
518	CTIS2024-511362-37-00	AstraZeneca AB. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: A trial to learn how safe Dato-DXd is and how well it works in people with NSCLC that has advanced after receiving osimertinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511362-37-00	Intervention
519	JPRN-jRCT2080222917	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: FLAURA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222917	Population
520	JPRN-jRCT1080224820	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: FLAURA2. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080224820	Intervention
521	JPRN-jRCT2080224881	AstraZeneca KK. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: SAVANNAH. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224881	Population
522	JPRN-jRCT2080224686	AstraZeneca KK. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: ORCHARD. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224686	Population
523	JPRN-jRCT2080222068	AstraZeneca KK. 2024 Jul 1. WHO ICTRP: AURA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080222068	Population
524	CTRI/2018/10/015941	AstraZeneca Pharma India Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP:. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/015941	Population
525	NCT06574347	Avistone Biotechnology Co. L. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Vebreltinib Plus PLB1004 as the First-line Therapy for Patients With EGFRm+/MET+ Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06574347	Intervention
526	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002555-17-IT	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
527	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
528	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
529	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	Intervention
530	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	Intervention
531	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	Intervention
532	NCT03370770	Boehringer I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Afatinib Osimertinib Sequencing NIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370770	Intervention
533	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	Studientyp
534	NCT06675695	Brigham and Women's Hospital. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Emulation of the FLAURA (NCT02296125) Trial Using Specialty Oncology Electronic Health Records Databases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06675695	Studientyp
535	NCT06618287	Bristol-Myers S. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Drug Levels, and Preliminary Efficacy of BMS-986507 Combinations in Adult Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06618287	Population
536	NCT03769103	British Columbia Cancer Agency. 2024 Nov 11. 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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
537	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016807	Population
538	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033969	Studientyp
539	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06185400	Population
540	NCT06452433	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Gumarontinib Combined With 3rd EGFR-TKI in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06452433	Intervention
541	NCT03535363	Case Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Brain Metastases From EGFR Positive NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535363	Population
542	RPCEC00000371	Center of Molecular Immunology (CIM). 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Safety and efficacy of CIMAvax-T-EGF in combination with tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced stage Non-Small Cell Lung Cancer and EGFR mutations. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=RPCEC00000371	Intervention
543	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041251	Intervention
544	NCT05998993	Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer LCSA. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Study to Evaluate SBRT for EGFR Mutant NSCLC Patients Receiving Osimertinib (CULTRO). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05998993	Intervention
545	NCT06394674	Changhai H. 2024 Aug 5. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06394674	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
546	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
547	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	Studientyp
548	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	Population
549	EUCTR2018-003218-42-FR	CHU dN. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: MEchanisms of resitance in EGFR mutated nonpretreated advanced Lung cancer Receiving OSimErtib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003218-42-FR	Population
550	NCT02954523	Chul K. 2024 Jul 15. 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
551	CTIS2023-506576-27-00	Cilag I. 2024 Nov 11. 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=CTIS2023-506576-27-00	Intervention
552	NCT05166616	City of Hope Medical Center. 2024 Aug 12. 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
553	NCT06014827	City of Hope Medical Center. 2024 Nov 11. 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
554	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
555	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
556	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	Studientyp
557	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
558	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
559	NCT04085315	Collin B. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Alisertib in Combination With Osimertinib in Metastatic EGFR-mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085315	Intervention
560	JPRN-UMIN000030206	Coordinating committee for WJOG. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus bevacizumab and osimertinib for chemotherapy-naïve 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	Population
561	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
562	NCT03392246	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Aug 19. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
563	NCT03586453	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Osimertinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03586453	Population
564	NCT03122717	Dana-Farber Cancer Institute. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Osimertinib and Gefitinib in EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122717	Intervention
565	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	Intervention
566	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	Intervention
567	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	Intervention
568	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	Population
569	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
570	NCT06436144	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Osimertinib and Etoposide as First-Line Treatment in Osimertinib-Resistant Advanced EGFR-Mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06436144	Studientyp
571	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	Studientyp
572	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
573	EUCTR2015-005637-47-DK	Department of Oncology AUH. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Optimalt tidspunkt for at skifte behandling fra Tarceva til Tagrisso. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005637-47-DK	Population
574	JPRN-jRCT2080225059	Department of Thoracic Oncology NCCHE. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: E-Liquid. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225059	Population
575	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027655	Population
576	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03450330	Intervention
577	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070023	Intervention
578	NCT05785741	DualityBio Inc.. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of DB-1310 in Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05785741	Population
579	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434418	Population
580	NCT04099836	Duke University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Atezolizumab and Bevacizumab in EGFR Mutant NSCLC in Patients With Progressive Disease After Receiving Osimertinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099836	Population
581	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035642	Population
582	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789345	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
583	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2024 Sep 23. 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
584	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
585	NCT03940703	EMD SR;Development Institute I. 2024 Sep 30. 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
586	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
587	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
588	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
589	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	Studientyp
590	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	Population
591	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
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
592	NCT04908956	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Jul 8. 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	Population
593	NCT05601973	ETOP IBCSG Partners Foundation. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Amivantamab, Lazertinib and Bevacizumab in Patients With EGFR-mutant Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Progression on Previous Third-generation EGFR-TKI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05601973	Population
594	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	Population
595	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	Population
596	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	Population
597	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 IIb-IVb NSCLC with confirmed EGFRm and T790M. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON47703	Population
598	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
599	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	Studientyp
600	NCT06532149	Fondazione Policlinico Univ. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Erectile Dysfunctions, gonadotoxicity and Sexual Health Assessment in Men With Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06532149	Enpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
601	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	Population
602	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
603	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	Population
604	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
605	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
606	NCT06604689	Fudan University. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: AI-guided Prognostication and Cranial Radiotherapy Optimization in EGFR-TKI-treated Non-small Cell Lung Cancer Patients With Baseline Brain Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06604689	Population
607	NCT06613633	Fudan University. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Third-generation EGFR-TKI Treatment in Metastatic EGFR-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06613633	Population
608	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	Population
609	JPRN-jRCTs071180017	Fukuda M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1603/WJOG9116L (OCEAN study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180017	Population
610	NCT03790397	Fundaci  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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
611	NCT05954871	Genentech I. 2024 Sep 23. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05954871	Intervention
612	NCT04486833	Genprex I. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04486833	Population
613	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05281406	Population
614	CTIS2024-517965-18-00	Goethe University Frankfurt. 2024 Nov 11. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/CTIS2024-517965-18-00	Population
615	EUCTR2019-004757-88-DE	Goethe-Univ. 2024 Okt 28. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2019-004757-88-DE	Population
616	JPRN-jRCTs071200029	Goto Y. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: TORG1938 (EPONA Study). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/JPRN-jRCTs071200029	Population
617	EUCTR2021-003305-21-IT	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA CLINICA (GOIRC). 2024 Nov 11. WHO ICTRP: 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2021-003305-21-IT	Intervention
618	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03029858	Population
619	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04575415	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
620	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
621	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
622	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
623	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	Population
624	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
625	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	Studientyp
626	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	Population
627	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	Population
628	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
629	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
630	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
631	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	Studientyp
632	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	Studientyp
633	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
634	JPRN-jRCTs051200142	Hayashi H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: REVOL858R trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051200142	Intervention
635	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
636	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	Population
637	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
638	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR	Intervention
639	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044101	Studientyp
640	NCT06174857	Hunan Province TH. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Efficacy of Osimertinib in Patients With Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06174857	Studientyp
641	NCT06109558	Hunan Province TH. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of LMV-12 Combined With Osimertinib in NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06109558	Intervention
642	NCT06477055	Hunan Province TH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: The Recurrence Gene Profiles of Adjuvant Osimertinib Therapy in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06477055	Studientyp
643	NCT04322890	Hunan Province TH. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: Treatment Strategies and Survival Outcome for Non-small Cell Lung Cancer With Oncogenic Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322890	Population
644	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05009836	Population
645	NCT05015608	Hutchison Medipharma Limited. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Study on Savolitinib Combined With Osimertinib in Treatment of Advanced NSCLC With MET Amplification. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05015608	Population
646	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033969	Studientyp
647	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002805-23-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
648	NCT05228015	Ikena O. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Oral TEAD Inhibitor Targeting the Hippo Pathway in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228015	Intervention
649	CTIS2022-502684-37-00	Immunocore Limited. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502684-37-00	Population
650	NCT02917993	Incyte Corporation. 2024 Jul 8. 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
651	JPRN-jRCT2031200247	Inoguchi A. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: HER3-DXd (Patritumab Deruxtecán ; 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
652	CTIS2023-509776-41-00	Instituto OD. 2024 Aug 21. WHO ICTRP: Phase I Clinical Study to Assess Safety and Efficacy of Repotrectinib Combined with Osimertinib in Patients with Advanced, Metastatic EGFR Mutant NSCLC (TOTEM). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-509776-41-00	Intervention
653	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
654	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
655	NCT04233021	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2024 Okt 21. 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	Population
656	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	Studientyp
657	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
658	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	Studientyp
659	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
660	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
661	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
662	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
663	NL-OMON54075	Janssen C. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination with Platinum-Based Chemotherapy Compared with Platinum-Based Chemotherapy in Patients with EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54075	Population
664	NL-OMON54268	Janssen C. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: 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 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54268	Intervention
665	NCT04988295	Janssen R;Development LLC. 2024 Sep 23. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
666	NCT05498428	Janssen R;Development LLC. 2024 Okt 21. 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
667	NCT05663866	Janssen R;Development LLC. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: Premedication to Reduce Amivantamab Associated Infusion Related Reactions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05663866	Intervention
668	NCT05388669	Janssen R;Development LLC. 2024 Nov 4. 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
669	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
670	EUCTR2020-000743-31-FR	Janssen-Cilag International NV. 2024 Jun 24. 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-FR	Intervention
671	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
672	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
673	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
674	NCT06530719	Jin Y. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy of Osimertinib in Patients With EGFR-sensitive Mutated Non-small Cell Lung Cancer Progression After Receiving Adjuvant Targeted Therapy Following Radical Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06530719	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
675	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
676	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
677	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
678	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	Population
679	NCT04285671	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2024 Jun 24. 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	Population
680	NCT03732352	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2024 Nov 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	Population
681	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	Studientyp
682	JPRN-jRCT2080224085	Kanagawa Cancer Center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Randomized phase II study of osimertinib plus ramucirumab and osimertinib for chemotherapy-naïve patients with nonsquamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224085	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
683	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	Population
684	NCT05401110	Karen Reckamp MD. 2024 Okt 14. 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
685	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	Population
686	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
687	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	Population
688	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
689	NCT05816252	Klus Pharma Inc.. 2024 Sep 23. 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
690	JPRN-jRCTs031180226	Kobayashi K. 2024 Okt 14. 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	Intervention
691	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
692	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029763	Population
693	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044863	Intervention
694	JPRN-jRCTs071200002	Kubota K. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Uncommon EGFR mutations conducted with Osimertinib in patients with NSCLC: A phase 2 study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071200002	Population
695	NCT06507306	Kumquat Biosciences Inc.. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Safety and Efficacy of KQB198 as Monotherapy and in Combination in Participants With Advanced Solid Malignancies. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06507306	Population
696	NCT05693090	Kura Oncology I. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Tipifarnib and Osimertinib in EGFR-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05693090	Intervention
697	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043942	Studientyp
698	NCT05583409	Li Z. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: SBRT Combined With Osimertinib Compared With Osimertinib for Stage IV NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05583409	Population
699	NCT06032936	LianBio LLC. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: BBP-398 in Combination With Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06032936	Intervention
700	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
701	NCT05748093	Maastricht University Medical Center. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Improving Osimertinib Exposure and Cost-effectiveness Using Pharmacokinetic Boosting With Cobicistat. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05748093	Intervention
702	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-jRCT2021210079	Intervention
703	JPRN-jRCTs021200005	Maemondo M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: NEJ025B. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-jRCTs021200005	Population
704	NCT04335292	Mark V. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer with Osimertinib Third-line Rechallenge. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04335292	Population
705	NCT03891615	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Niraparib in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03891615	Intervention
706	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2015-004828-66-ES	Population
707	NCT03381274	MedImmune LLC. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Oleclumab (MED19447) Epidermal Growth Factor Receptor Mutant (EGFRm) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Novel Combination Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03381274	Intervention
708	NCT02841579	MedSIR. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02841579	Population
709	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02803203	Intervention
710	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03755102	Population
711	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03810807	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
712	NCT03567642	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Jul 15. 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	Population
713	NCT04410796	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Osimertinib Alone or With Chemotherapy for EGFR-Mutant Lung Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04410796	Intervention
714	EUCTR2019-001538-33-FR	Merck Healthcare KG. 2024 Okt 28. WHO ICTRP: This study will look at whether the study drug Tepotinib works to stop the re-growth of your lung cancer. The study drug will be used in combination with an approved lung cancer medication called osimertinib, which is an EGFR inhibitor. . https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001538-33-FR	Population
715	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
716	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
717	NCT04868877	Merus NV. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Phase ½ Study Evaluating MCLA-129, a Human Anti-EGFR, Anti-c-MET Bispecific Antibody, in Advanced NSCLC and Other Solid Tumors, Alone and in Combination. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04868877	Intervention
718	CTIS2024-514461-19-00	Merus NV. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Phase 1 / 2 Study Evaluating MCLA-129 in Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-514461-19-00	Intervention
719	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	Studientyp
720	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
721	NCT03418532	Molecular Partners AG. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: MP0250 DARPIn _T « Protein Plus Osimertinib in Patients With EGFR-mutated NSCLC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03418532&rank=1	Intervention
722	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-jRCT1041180081&rank=1	Population
723	JPRN-jRCT2041220053	Nakama T. 2024 Mai 27. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-jRCT2041220053&rank=1	Intervention
724	IRCT20200105046010N119	Nanoalvand Pharmaceutical Co.. 2024 Sep 16. WHO ICTRP: In-vivo Bioequivalence Study of Osimertinib _T « 80 mg FC.Tablets of The Test Drug (MERTISSO _T « 80 mg FC Tabs., Nano Alvand, Iran). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=IRCT20200105046010N119&rank=1	Population
725	NCT03865511	Nantes University Hospital. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: MEchanisms of Resistance in EGFR Mutated Nonpretreated Advanced Lung Cancer Receiving OSimErtib. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03865511&rank=1	Population
726	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-UMIN000029995&rank=1	Studientyp
727	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-UMIN000033301&rank=1	Population
728	NCT06362980	National Cancer Center. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Study With BPI-1178 and Osimertinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutations. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT06362980&rank=1	Intervention
729	NCT05773092	National Cancer Centre. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Osimertinib and S-1 in Treatment Resistant EGFR Mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05773092&rank=1	Population
730	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02759835&rank=1	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
731	NCT03831932	National Cancer Institute (. 2024 Jul 15. 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	Population
732	NCT02503722	National Cancer Institute (. 2024 Jul 15. 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
733	NCT02520778	National Cancer Institute (. 2024 Sep 2. 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
734	NCT02971501	National Cancer Institute (. 2024 Sep 23. 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	Population
735	NCT06303167	National Cancer Institute (. 2024 Sep 23. 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
736	NCT02496663	National Cancer Institute (. 2024 Okt 21. 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
737	NCT04181060	National Cancer Institute (. 2024 Nov 11. 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
738	NCT02465060	National Cancer Institute (. 2024 Nov 11. 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	Population
739	NCT03191149	National Cancer Institute (. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Testing Osimertinib as a Treatment for Lung Cancers With an EGFR Exon 20 Change. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03191149	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
740	KCT0003197	National University Cancer Institute. 2024 Nov 14. 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
741	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	Population
742	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	Population
743	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
744	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
745	IRCT20130313012810N12	Noavaran Daroui Kimia Pharmaceutical Company. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Comparative bioequivalence study of the Simerta-T« (Osimertinib) 80 mg Tablets manufactured by Noavaran Daroui Kimia Company. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20130313012810N12	Population
746	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
747	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
748	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
749	NCT03040973	Novartis P. 2024 Okt 21. 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	Population
750	NCT03138083	OCTIMET Oncology NV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: OMO-1 in Solid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138083	Intervention
751	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	Population
752	NCT06630325	OHSU Knight Cancer Institute. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: A Precision Medicine Approach (SMMART-ACT) for the Treatment of Patients With Advanced, Recurrent Sarcoma, Prostate, Breast, Ovarian or Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06630325	Population
753	JPRN-jRCTs071180062	Okamoto I. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: LOGIK1604/NEJ032A (TAKUMI Trial). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180062	Population
754	NCT06525246	Ono Pharmaceutical Co.Ltd. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Study of ONO-7475 in Combination With Osimertinib in EGFR Gene Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06525246	Intervention
755	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	Studientyp
756	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
757	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
758	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-NO	Population
759	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000307-10-DK	Population
760	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05458726	Population
761	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06142617	Intervention
762	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050411	Population
763	NCT05834348	Pfizer. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study to Learn About the Effectiveness of Cancer Medicines in Patients With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer in Norway. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05834348	Studientyp
764	NCT06538038	PrECOG LLC. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Prospective Non-Interventional Study Comparing Osimertinib +/- Chemotherapy for EGFR-Mutated NSCLC Patients. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06538038	Studientyp
765	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000051460	Population
766	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038683	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
767	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
768	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	Population
769	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	Population
770	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
771	CTIS2024-519070-39-00	Region H. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-519070-39-00	Population
772	NCT06486142	Region S. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: EGFR-mutated Lung Cancer in Randomized Investigator-Initiated Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06486142	Population
773	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	Population
774	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	Studientyp
775	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
776	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
777	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03257124	Population
778	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=KCT0003183	Population
779	NCT03424759	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Uncommon EGFR AZD9291. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03424759	Population
780	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=KCT0007721	Population
781	NCT04591002	Samsung Medical Center. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of GGN(EGFR Mutation-positive). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04591002	Population
782	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04563871	Population
783	NCT05528458	Samsung Medical Center. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Osimertinib to Suppress the Progression of Remaining GGN for EGFR Mutation-positive Stage IB-IIIa Lung Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05528458	Population
784	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04425681	Population
785	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04148898	Population
786	NCT06557096	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: CSF CTC-Capture-Guided EGFR-TKI and Bevacizumab Combination Therapy in EGFR-Mutant Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT06557096	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
787	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190221	Intervention
788	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003909	Studientyp
789	NCT03414814	Seoul National University Hospital. 2021 Okt 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With EGFR Exon 20 Insertion Mutation. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03414814	Population
790	NCT03969823	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Whole Genomic Landscape of Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03969823	Population
791	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04930133	Studientyp
792	NCT02824952	Shaare Zedek Medical Center. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824952	Population
793	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02972333	Population
794	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04517526	Population
795	NCT04870190	Shanghai CH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Almonertinib Versus Osimertinib in the Patients With EGFR Mutations in Advanced NSCLC With Brain Metastases. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04870190	Population
796	NCT04882345	Shanghai CH. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Almonertinib Treats Advanced NSCLC Patients With EGFR Mutations Who Are Safety Intolerant After Osimertinib Treatment. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04882345	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
797	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046251	Population
798	NCT04770688	Shanghai CH. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Advanced Lung Tumor Treated by Osimertinib Plus Anlotinib. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770688	Intervention
799	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800019903	Studientyp
800	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05498389	Intervention
801	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338243	Population
802	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04448379	Intervention
803	NCT05513664	Shanghai JMT-Bio Inc.. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Real-World Effectiveness of Osimertinib for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05513664	Studientyp
804	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06380348	Population
805	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06391944	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
806	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036594	Intervention
807	NCT05421936	Sheba Medical Center. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Osimertinib for NSCLC With Uncommon EGFR Mutations. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05421936	Studientyp
808	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000043773	Studientyp
809	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000049225	Population
810	JPRN-UMIN000028922	Shizuoka cancer center. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Pharmacokinetic study of osimertinib in NSCLC patients with body fluid. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028922	Studientyp
811	JPRN-UMIN000050553	Shonan Fujisawa TH. 2024 Jul 1. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050553	Studientyp
812	JPRN-UMIN000050552	Shonan Fujisawa TH. 2024 Jul 1. WHO ICTRP: Osimertinib and Other Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitors for Untreated Advanced EGFR-Mutated Non-small Cell Lung Cancer in Japan: Analyzing Updated Data from the TREAD project 01. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000050552	Studientyp
813	JPRN-UMIN000042663	Showa University. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective study of relationship between osimertinib-induced QT prolongation and pharmacokinetics, pharmacogenetics. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042663	Studientyp
814	NCT05880706	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: A Study of BL-B01D1 and BL-B01D1 in Combination With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05880706	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
815	NCT06498986	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: A Study of BL-B01D1 in Combination With Osimertinib Mesylate Tablets in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06498986	Intervention
816	NCT05020769	Sichuan Baili Pharmaceutical Co. L. 2024 Okt 21. 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
817	ChiCTR2100049954	Sichuan CH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Osimertinib as Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage IA-IIIb EGFR Mutant Non-small Cell Lung Cancer: A Real-World Multicenter Retrospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049954	Population
818	NCT06670196	Sichuan Kelun Pharmaceutical Research Institute Co. L. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: A Study of SKB264 in Combination with Osimertinib Versus Osimertinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations, Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06670196	Intervention
819	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	Population
820	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	Intervention
821	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	Population
822	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	Studientyp
823	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
824	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	Intervention
825	NCT06306456	Suzhou Genhouse Bio Co. L. 2024 Jul 15. 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
826	NCT05642572	SWOG Cancer RN. 2024 Jun 24. 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	Population
827	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	Population
828	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
829	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	Population
830	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	Population
831	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	Population
832	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	Studientyp
833	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
834	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/01/039501	Population
835	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180183	Population
836	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007109	Population
837	ChiCTR2100048089	The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: An exploratory clinical study on 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048089	Intervention
838	NCT06383728	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Neoadjuvant Targeted Therapy in Patients With Resectable EGFR-mutated Lung Squamous Cell Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06383728	Population
839	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062836	Population
840	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057125	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
841	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
842	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	Intervention
843	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	Population
844	ChiCTR2400091032	The Second Affiliated Hospital of Army Medical University. 2024 Okt 21. WHO ICTRP: A retrospective clinical study on osimertinib as a neoadjuvant therapy for resectable stage II-IIIb EGFR-positive non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400091032	Population
845	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
846	ACTRN12623000552684	The University of Sydney. 2024 Sep 9. 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 NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623000552684	Intervention
847	NCT03455829	Therapeutics I. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: G1T38, a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Osimertinib in EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455829	Intervention
848	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
849	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
850	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
851	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
852	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
853	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
854	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	Studientyp
855	NCT03497767	Trans Tasman Radiation Oncology Group. 2024 Jun 10. 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	Population
856	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	Studientyp
857	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
858	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05382728	Intervention
859	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=JPRN-jRCTs071180002	Population
860	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=ChiCTR2100053807	Population
861	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2017-005121-21-DE	Population
862	EUCTR2019-002197-31-DE	Universitätsmedizin Mainz IrZKS. 2024 Jul 22. 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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2019-002197-31-DE	Population
863	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NL-OMON55798	Population
864	NCT04216121	Universitaire Ziekenhuizen KUL. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: LAT for Oligoprogressive NSCLC Treated With First-line OSImertinib. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04216121	Studientyp
865	NCT03810066	University Hospital E. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Exploring the Theragnostic Value of Osimertinib in EGFR-mutated Lung Cancer (THEROS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT03810066	Population
866	NCT04546282	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Resistance to Oral Therapy in Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT04546282	Studientyp
867	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://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NL-OMON26966	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
868	ISRCTN38344105	University of Birmingham. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: National Lung Matrix Trial: A multi-drug phase II trial in non-small cell (NSC) lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	Population
869	NCT04545710	University of California SD. 2024 Aug 12. 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
870	NCT03433469	University of California SF. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Osimertinib in Treating Participants With Stage I-III EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer Before Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433469	Population
871	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
872	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	Population
873	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
874	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
875	NCT04141644	University of Utah. 2024 Nov 11. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Combination Osimertinib and Ipilimumab in Patients w EGFR Mutated NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04141644	Intervention
876	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	Population
877	NCT03804580	Vestre Viken HT. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: First-line Treatment With Osimertinib in EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03804580	Studientyp
878	NL-OMON52389	Vrije Universiteit Medisch Centrum. 2024 Jun 11. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
879	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003025-37-NL	Population
880	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030142	Intervention
881	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030164	Population
882	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033006	Studientyp
883	NCT04743505	Washington University School of Medicine. 2024 Okt 14. 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743505	Intervention
884	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054167	Population
885	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 & Teilpopulation 2			
886	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
887	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	Population
888	NCT03909334	Xiuning L. 2024 Nov 11. 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
889	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
890	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) Harboursing EGFR Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04816838	Population
891	KCT0007170	Yonsei University Health System SH. 2024 Nov 14. 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	Intervention
892	KCT0005853	Yonsei University Health System SH. 2024 Nov 14. 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
893	JPRN-jRCTs031200021	Yoshioka H. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: YAMATO study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200021	Intervention
894	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	Intervention
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>			

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 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LAURA (D5160C00048)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie LAURA (D5160C00048) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib als Erhaltungstherapie bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem EGFR-mutiertem (Ex19del und/oder L858R) NSCLC (Stadium III), deren Krankheit während oder nach einer definitiven platinbasierten, Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer:innen) Verblindung: Doppelblind Studienhorizont: Ereignisgesteuert Design: Parallel, placebokontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch, multinational Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	CSP Version 2.0 (28. Februar 2020): Es wurden Änderungen vorgenommen, um den Prüfplan an die aktuellen Daten aus dem Osimertinib-Entwicklungsprogramm anzupassen. Die primären, sekundären und explorativen Ziele dieses Protokolls bleiben unverändert. Die wichtigsten Änderungen am Prüfplan sind in: Abschnitt 1.1 (Zeitplan der Aktivitäten), Abschnitt 1.2 (Synopse), Abschnitt 1.3 (Schema), Abschnitt 4.1 (Gesamtkonzept), Abschnitt 7.2 (open-label Behandlung mit Osimertinib), Abschnitt 7.5 (Patientenmanagement nach der primären PFS-Analyse):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es wurde hinzugefügt, dass die Patient:innen Osimertinib open-label nach durch BICR bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung erhalten können. Die Patient:innen dürfen zwischen dem Abbruch der Studienbehandlung und dem Beginn der open-label Osimertinib-Behandlung keine anderen Krebstherapien erhalten. Abschnitt 1.1 (Zeitplan der Erhebungen) und Abschnitt 8.3.2 (Zeitraum und Häufigkeit der Erfassung von UE- und SUE-Informationen): • Verlängerung der Dauer der UESI-Erhebung während des Progressions- und Survival Follow-Up. Abschnitt 2.5.4 (Gesamtnutzen/Risiko): • Die Häufigkeit von ILD und ILD-ähnlichen Nebenwirkungen wurde hinzugefügt, einschließlich der Häufigkeit von tödlichen Ereignissen. Abschnitt 5.1 (Einschlusskriterien): • Es wurde hinzugefügt, dass Patient:innen mit einem Tumor im Stadium III und Plattenepithelhistologie, die ein bereits bestehendes positives lokales Testergebnis (Ex19del oder L858R) haben, für das Screening Teil I in Frage kommen. Außerdem wurde geklärt, welche Tumorgewebeprobe für die Teilnahme am Screening Teil I erforderlich ist. Abschnitt 5.2 (Ausschlusskriterien): • Der Text wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass Patienten für Teil I der Studie in Frage kommen, wenn keines der Ausschlusskriterien für Teil II des Screenings 1, 2, 7, 9-11 und 15-20 zutrifft. Das Ausschlusskriterium bezüglich des Risikos einer QTc-Verlängerung wurde ebenfalls aktualisiert, wobei Elektrolytanomalien und die medizinische Vorgeschichte genauer definiert wurden. Darüber hinaus wurden geringfügige Änderungen an den Ausschlusskriterien 6, 8, 10 und 13 vorgenommen. Abschnitt 5.3.2 (Blutspende): • Die Patient:innen dürfen ab dem Datum der Randomisierung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Blut spenden. Abschnitt 6.6 (Änderung der Dosis), Abschnitt 8.4.4.1 (QTc-Verlängerung): • Die Verfahren für den Umgang mit Dosisunterbrechungen bei Patient:innen mit QTc-Verlängerung wurden aktualisiert, um den aktuellen Empfehlungen zu entsprechen. Außerdem wurde eine Anleitung zur Korrektur der Elektrolytwerte vor der ersten Dosis hinzugefügt. Abschnitt 8.4.4.4 (Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom): • Aktualisierung entsprechend der Fachinformation von Osimertinib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 9.4.2.10 (Analyse der Ergebnisse nach Fortschreiten der Erkrankung): - Die Definition der Zeit bis zur ersten und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie oder zum Tod wurde geändert, um dem statistischen Analyseplan zu entsprechen. Abschnitt 9.6 (China-Kohorte): - Es wurde hinzugefügt, dass die Analyse der China-Kohorte nach der Analyse der globalen Kohorte erfolgen wird. CSP Version 3.0 (03. Februar 2021): Die primären, sekundären und explorativen Ziele dieses Protokolls bleiben unverändert. Die wichtigsten Änderungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurden auch kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen, die jedoch nicht in der nachstehenden Zusammenfassung enthalten sind. Abschnitt 1.1 (Zeitplan für die Bewertungen [Tabelle 1]): - Hinzufügung der Erhebung von Daten zu UE und Begleitmedikation bei Teil I Screening, um klarzustellen, dass die Daten zu UE/SUE ab der Unterzeichnung der ersten Einverständniserklärung zu erheben sind. - Tabelle und Fußnote (e): Es wurde klargestellt, dass entweder archivierte oder neu gewonnene Tumorgewebeprobe für die prospektive und retrospektive zentrale EGFR-Mutationsanalyse zur Verfügung gestellt werden können. Diese Änderung wurde im gesamten CSP berücksichtigt. - Fußnote (f): Der FoundationOne[®] CDx-Test wurde als FDA-zugelassener gewebebasierter CDx für den EGFR-Mutationsstatus aufgenommen. Die Formulierung wurde geändert, um klarzustellen, dass Gewebe für retrospektive Tests nur für Patient:innen zur Verfügung gestellt werden soll, die nicht am Teil 1 Screening teilgenommen haben. - Fußnote (l): Es wurde klargestellt, dass auf die Entnahme der Plasmaprobe für die PK verzichtet werden kann, wenn der/die Patient:in mind. 7 Tage vor der Visite keine Exposition gegenüber der Studienmedikation hatte. - Fußnote (n): Klarstellung, dass sich die Zeitangaben für die Erhebung der PRO Daten bei Behandlungsabbruch nach BICR-bestätigter Krankheitsprogression auf das Datum der Visite zum Behandlungsabbruch und bei Patient:innen, die die Behandlung vor der BICR-bestätigten Progression abbrechen, sich die Zeitangaben für die Erhebung der PRO Daten auf das Datum der Visite bei Krankheitsprogression beziehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 4.1 (Gesamtkonzept): - Die Anzahl der zu screenenden Patient:innen wurde auf 1333 Patient:innen korrigiert - Es wurde klargestellt, dass die Rekrutierung auf dem chinesischen Festland fortgesetzt wird, bis mind. 40 Patient:innen randomisiert wurden. - Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass relevante lokale EGFR-Mutations-positive Testergebnisse diejenigen sind, die mit einem von der FDA für TAGRISSO® zugelassenen gewebebasierten CDx-Test (d.h. cobas® EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx-Test) erhalten wurden. - Text hinzugefügt, um zu beschreiben, wann die Verblindung der Studie unterbrochen und wann die open-label Behandlung mit Osimertinib abgesetzt wird. - Es wurde klargestellt, dass entweder archivierte oder neu gewonnene Tumorgewebeproben für die prospektive und retrospektive zentrale EGFR-Mutationsanalyse bereitgestellt werden können. Abschnitt 5.1.1 und Abschnitt 5.1.2 (Teil I und Teil II Screening, Einschlusskriterien): - Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass relevante lokale EGFR-Testergebnisse diejenigen sind, die mit einem von der FDA für TAGRISSO zugelassenen, gewebebasierten CDx-Test (d.h. cobas® EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx-Test) gewonnen wurden, der in einem clinical laboratory improvement amendments (CLIA)-zertifizierten (Standorte in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Standorte außerhalb der USA) durchgeführt wurde und gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers erfolgte. Abschnitt 5.1.2 (Teil II Screening, Einschlusskriterium 5): - Der folgende klarstellende Text wurde hinzugefügt: *Patient:innen mit einem Tumor im Stadium III mit Plattenepithelhistologie, die bereits ein positives lokales Testergebnis (Ex19del oder L858R) haben, unabhängig vom verwendeten EGFR-Test oder der Laborakkreditierung, und die durch einen zentralen Test während des Screenings in Teil I bestätigt wurden, sind für das Screening Teil II zugelassen. Abschnitt 5.1.2 (Teil II Screening, Einschlusskriterium 8): - Es wurde klargestellt, dass die letzte Chemotherapiegabe vor oder gleichzeitig mit der letzten Strahlendosis abgeschlossen sein muss. Der Hinweis auf eine Platin- und Pemetrexed-Doubletten-Therapie wurde entfernt und in einen letzten Zyklus der Chemotherapie geändert, der bis zu 7 Tage nach der letzten Bestrahlungsdosis zulässig ist, wenn bereits mind. zwei Zyklen gleichzeitig verabreicht wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 5.2.2 (Teil II Screening, Ausschlusskriterium 5): - Text hinzugefügt, um zu präzisieren, dass die Korrektur von Elektrolytanomalien in den Normalbereich während des Screeningzeitraums durchgeführt werden kann. Abschnitt 5.2.2 (Teil II Screening, Ausschlusskriterium 8): - Aktualisierung der Teilnahmebedingungen Patient:innen mit einer abgeschlossenen oder chronischen HBV-Infektion. Abschnitt 5.2.2 (Teil II Screening, Ausschlusskriterium 14): - Der Text wurde geändert, um klarzustellen, dass Patient:innen ausgeschlossen sind, wenn sie an einer anderen klinischen Studie teilnehmen, in der in den letzten 4 Wochen vor der Randomisierung eine Studienmedikation verabreicht wurde. Abschnitt 5.3.1 (Schwangerschaft) und Anhang J: - Der Text wurde geändert, um klarzustellen, dass bei Patientinnen im gebärfähigen Alter eine hochwirksame Verhütungsmaßnahme angewendet werden muss. Abschnitt 6.6 (Dosisanpassung, Tabelle 5): - Der Text wurde geändert, um klarzustellen, dass Dosisänderungen nur bei unerwünschten Reaktionen zulässig sind. Außerdem wurde klargestellt, dass der Ablauf der Erholung und des dauerhaften Absetzens der Studienbehandlung bei Patient:innen mit QTc-Verlängerungen im zeitlichen Bezug zur Unterbrechung der Studienmedikation steht, und es wurde ein zusätzlicher Erläuterungstext zur Wiederaufnahmedosis hinzugefügt. Abschnitt 6.7 (Behandlung nach Beendigung der Studie): - Der Text wurde geändert, um zu beschreiben, wann die durch AstraZeneca bereitgestellte Gabe von open-label Osimertinib beendet wird und welche weiteren Optionen für die Arzneimittelversorgung bestehen. Abschnitt 7.1.1.2.1 (Vor primärer PFS-Analyse): - Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass das Follow-up für den Abschluss der ePRO-Erhebungen auf das Datum der Visite zum Behandlungsabbruch bezogen ist. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass sowohl SUE als auch UESI nur dann erfasst werden, wenn sie als mit einer früheren Studienbehandlung oder mit der open-label Verabreichung von Osimertinib in Zusammenhang stehend betrachtet werden. Abschnitt 7.1.1.2.2 (Nach primärer PFS-Analyse): - Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass sich das Follow-up zur Vervollständigung der ePRO-Daten auf das Datum der Visite zum Behandlungsabbruch bezieht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 7.2 (open-label Behandlung mit Osimertinib): • Der Text wurde geändert, um klarzustellen, wann die Behandlungszuweisung unverblindet erfolgen kann und wann der/die Patient:in Osimertinib open-label erhalten kann. Abschnitt 7.6 (Management der Patient:innen nach finaler OS-Analyse): • UESI wurden zur Liste der während der Behandlung und 28 Tage nach der letzten Dosis gesammelten Informationen hinzugefügt. Darüber hinaus wurden UESI nach Absetzen der Studienbehandlung (plus 28-tägiges Follow-up) zusätzlich gemeldet, wenn ein ursächlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wurde. Text hinzugefügt, um zu beschreiben, wann das Absetzen von open-label Osimertinib erfolgt. Abschnitt 8.1.1.1.1 und Abschnitt 8.1.1.1.2 (Patient:innen ohne positives Ergebnis aus einem lokalen, gewebebasierten EGFR-Mutationstest): • Klarstellung, dass für die zentrale EGFR-Mutationsanalyse entweder archivierte oder neu gewonnene Tumorgewebeproben zur Verfügung gestellt werden können. Abschnitt 8.1.3 (Bewertung der klinischen Outcomes): • Text hinzugefügt zur Klärung des Ablaufs der PRO-Erhebung für Patient:innen, die die Studienbehandlung vor einer durch BICR bestätigten Progression absetzen. Abschnitt 8.3.2 (Zeitraum und Häufigkeit der Erfassung von UE- und SUE-Informationen): • Der Text wurde geändert, um klarzustellen, dass UEs und SUEs ab der Unterzeichnung der ersten Einverständniserklärung zu erfassen sind. • Tabelle 8 wurde geändert, um klarzustellen, wann und welche SUE und UESI während jeder Nachbeobachtungsphase der Studie erhoben werden müssen. • Fußnote (a) hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass zusätzliche Sicherheitsbewertungen in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis nach der abschließenden OS-Analyse durchgeführt werden können, aber nicht als Teil der Studiendaten erfasst werden. Abschnitt 8.3.7 (UE aufgrund von Untersuchungen und Tests): • Die Liste der Gründe für die Meldung eines Laborwerts oder von Vitalparametern als UE wurde um den zusätzlichen Grund „nach Einschätzung des/der Prüffärzt:in klinisch relevant“ ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 8.4.4.1 (Allgemeine Dosisanpassungen bei UE): • Textänderung, um klarzustellen, dass Dosisunterbrechungen nur bei unerwünschten Reaktionen (im Zusammenhang mit Osimertinib/gleichwertigem Placebo) zulässig sind. • Darüber hinaus wurde der Ablauf von Erholung und dauerhaftem Absetzen der Studienbehandlung bei Patient:innen mit Toxizitäten als im Verhältnis zur Unterbrechung der Studienmedikation stehend präzisiert. Abschnitt 8.4.4.3 (QTc-Verlängerung): • Der Zeitpunkt der Genesung und des dauerhaften Absetzens der Studienbehandlung bei Patient:innen mit Toxizitäten wurde im Verhältnis zur Unterbrechung der Studienmedikation präzisiert. Abschnitt 9.2 (Bestimmung des Probenumfangs): • Es wurde klargestellt, dass die Rekrutierung auf dem chinesischen Festland fortgesetzt wird, bis mind. 40 Patient:innen randomisiert wurden. Abschnitt 9.3.3 (PK Analyse-Set): • Die Definition des PK-Analyse-Sets wurde überarbeitet, um die Übereinstimmung mit dem SAP zu gewährleisten. Abschnitt 9.4.1.1.3 (Subgruppenanalysen): • Überarbeitung welche Details der Ergebnisse für Subgruppenanalysen in Übereinstimmung mit dem SAP zu präsentieren sind. Abschnitt 9.4.1.2.2 (Analyse des OS): • Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass die ausreichende Anzahl von Ereignissen ≥ 20 Todesfälle über beide Behandlungsgruppen mit mind. 5 Ereignissen pro Studienarm ist. Abschnitt 9.4.1.3.6 (Vergleich des EGFR-Mutationsstatus des Ausgangstumors): • Text hinzugefügt, um die Analysemethode zu beschreiben, die zum Vergleich des EGFR-Mutationsstatus zu Baseline zwischen lokalem und zentralem Test verwendet werden soll. Abschnitt 9.6 (China-Kohorte): • Es wurde klargestellt, dass die Rekrutierung auf dem chinesischen Festland fortgesetzt wird, bis mind. 40 Patient:innen randomisiert wurden. • Der Hinweis auf eine separate Analyse einer asiatischen Population wurde entfernt. CSP Version 4.0 (25. Februar 2022) Die primären, sekundären und explorativen Ziele dieses Protokolls bleiben unverändert. Kleinere redaktionelle Änderungen, die vorgenommen wurden, in der nachstehenden Zusammenfassung nicht berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 1.1 (Zeitplan für die Bewertungen [Tabelle 1]): • Fußnote (n) wurde überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass nach der primären PFS-Analyse keine PROs mehr erhoben werden. • Eine neue Fußnote (aa) wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass während des Screening Teil I nur UE und SUE im Zusammenhang mit den Studienverfahren erhoben werden. Abschnitt 7.1.1.2.2 (Post primäre PFS-Analyse) und Abschnitt 8.1.3 (Bewertung klinischer Ergebnisse): • Die Forderung nach der Erhebung von PRO-Daten nach der primären Analyse wurde gestrichen. Abschnitt 7.5 (Management der Patient:innen nach der primären PFS-Analyse und bis zur finalen OS-Analyse): • Der Text wurde dahingehend präzisiert, dass die Studienbeurteilungen nach der primären PFS-Analyse für alle Patient:innen, die noch in der Studie behandelt werden, gemäß Studienplan fortgesetzt werden. Abschnitt 8.3.2 (Zeitraum und Häufigkeit der Erhebung von UE- und SUE-Informationen): • Präzisierung zur Erhebung von UE in der Screening-Phase Teil I (alle SUE und nur UE im Zusammenhang mit Studienverfahren), und Hinzufügung von Details in Tabelle 8. • Der Text wurde um weitere Einzelheiten zur Erfassung von UE ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung des Teil II Screenings bis zur Visite des 28-tägigen Follow-up ergänzt. Abschnitt 9.2 (Bestimmung der Fallzahl) und Abschnitt 9.6 (China-Kohorte): • Der Text wurde dahingehend überarbeitet, dass 200 Patient:innen „randomisiert“ werden (statt „rekrutiert“) und geplant ist, etwa 30 bis 40 Patient:innen in China zu rekrutieren Abschnitt 9.3.1 (FAS), Abschnitt 9.3.2 (SAS) und Abschnitt 9.6 (China-Kohorte): • Der Text wurde überarbeitet, um die Aussage zu streichen, dass alle Patient:innen, die in China rekrutiert wurden, nachdem die globale Rekrutierung beendet wurde, nicht in das FAS und SAS aufgenommen werden. Der FAS umfasst alle randomisierten Patient:innen, und die SAS umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. • Die Analyse von PFS und OS in der China-Kohorte wird zur gleichen Zeit wie für die Gesamtpopulation durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 9.4.1.1.3 (Subgruppenanalysen): • Patient:innen, die an einem chinesischen Standort eingeschlossen wurden und sich selbst als chinesischer Abstammung deklarieren, im Vergleich zu Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort eingeschlossen wurden oder sich selbst als nicht-chinesischer Abstammung deklarieren, wurden als Subgruppe für die Analysen hinzugefügt. Abschnitt 9.4.1.2.11 (Analyse des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13): • Es wurde klargestellt, dass PRO-Analysen nur zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse stattfinden. CSP Version 5.0 (03. November 2023): Die primären, sekundären und explorativen Ziele bleiben unverändert. Zudem wurden geringfügige redaktionelle Änderungen vorgenommen. • Aktualisierung des multiplen Testverfahrens (MTP), um die Hierarchie zu PFS, OS und dann ZNS PFS zu ändern, sodass das OS vor dem ZNS PFS getestet wird. Aufgrund der Wichtigkeit eines OS-Vorteils für EGFRm-NSCLC erhöht dies die Chance, das OS formal testen zu können. SAP Version 2.0 (27. Mai 2020) Abschnitt 3.2.6: • „Bestes objektives Ansprechen“ zum DCR-Abschnitt hinzugefügt zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit Abschnitt 2.1.4: • DoR aus der Liste der Endpunkte entfernt., die mit dem FAS wiederholt werden Abschnitt 4.2.6.3: • Der Text wurde aktualisiert, um zu klären, dass in der Hauptanalyse der ORR sowohl das bestätigte als auch das unbestätigte Ansprechen verwendet werden. • Tabelle 7 wurde aktualisiert, um Kriterien für den Fall aufzunehmen, dass TLs NA, NTLs CR, Non-CR/Non-PD, NE oder NA sind und keine neuen Läsionen vorliegen. Erforderlich für die Bestimmung des OR. Abschnitt 3.2.1: • PFS – Dritter Absatz aktualisiert in 16+1 Wochen, um späte Beurteilungen zu berücksichtigen. Abschnitt 4.1: • Klarstellung, dass der Baselinewert der letzte Wert ist, der vor der Randomisierung für die Wirksamkeitsendpunkte ermittelt wurde. • Text hinzugefügt, um den Zeitpunkt der Baseline-Bewertungen für PROs zu klären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 4.1.1 • Klarstellung zum vorangegangenen Aufzählungspunkt, dass der beste Wert als Baselinewert verwendet wird, wenn es mehrere in Frage kommende Visiten für nicht-numerische Laborewerte gibt, und nicht der Durchschnitt. Bei numerischen Parametern ist der Durchschnitt zu verwenden. • Aktualisiert, um den Text „Wenn es bei einer Visite zwei gleichwertige Beurteilungen gibt, wird der schlechteste Wert als Post-Baseline-Wert genommen“ Abschnitt 4.2.8.7: • Text hinzugefügt: Wenn ein/e Patient:in mehrere tödliche UE hat, wird der früheste Zeitpunkt des Auftretens benutzt, um die Kategorie zu bestimmen, in die diese fallen, z.B. Auftreten <90 Tage oder >90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation. Abschnitt 4: • Strategie des „Multiplen-Testing“ aktualisiert, um Informationen über das Signifikanzniveau für die Interim- und Endanalyse einzubeziehen Abschnitt 4.2.5.3: • Nur Stratifizierungsfaktoren als Subgruppenanalyse berücksichtigt. Alle anderen Subgruppen wurden entfernt. Auch dokumentiert in Abschnitt 6 - Änderungen der Analyse gegenüber dem Protokoll. Angesichts der geringen Größe der Studie wurde die Anzahl der zu untersuchenden Subgruppen reduziert. • Zentraler EGFR- und Gewebemutationstyp wieder in die Liste der Subgruppenanalyse aufgenommen. Abschnitt 3.4.8: • Textanpassung um zu formulieren, dass zusätzlich zu den SUE auch UESI bis nach der finalen OS-Analyse erhoben werden, wenn möglich. Abschnitt 2.1.2: • Neudefinierung des SAS als Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Abschnitt 2.1.3: • Aktualisierung der Definition des PK-Analysesets als Untergruppe des SAS statt des FAS. Abschnitt 3.6: • Zusätzliche Klarstellung, dass die Analyse nur berücksichtigt wird, wenn mindestens 15% der Patient:innen für den lokalen Test eingeschrieben sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 1.3.: - Klarstellung, dass die primäre Analyse des PFS und die abschließende Analyse des OS in der chinesischen Kohorte erst stattfinden werden, nachdem die entsprechenden Analysen in der globalen Kohorte stattgefunden haben. Zur Angleichung an das CSP. Abschnitt 3.4.1.2: - Aktualisierung, dass die Regeln für fehlende Enddaten auch für die Begleitmedikation gelten. SAP Version 3.0 (13. Dezember 2023) Abschnitt 4: - Die Strategie des multiplen Testens wurde aktualisiert, um die aktualisierte hierarchische Reihenfolge der Endpunkte zu beschreiben: PFS → OS → ZNS PFS Abschnitt 3.2.1, Abschnitt 3.2.2, Abschnitt 4.2.7.2.3, Abschnitt 4.2.7.2.4: - Letzte auswertbare RECIST-Bewertung wurde geändert zu letzte nicht fehlende RECIST-Bewertung. Da die Patient:innen nach der CRT randomisiert werden, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass die Patient:innen noch Strahlungseffekte haben, die den Prüfer/BICR daran hindern, die RECIST-Bewertungen richtig auszuwerten, was zu NE (nicht auswertbaren) Bewertungen führt. Abschnitt 4.2.7.1: - Änderung <10 Patient:innen in Ereignisse. Schätzungen und 95%-KI in 6-monatigen Intervallen hinzugefügt. Abschnitt 4.2.7.2.1: - Sensitivitätsanalyse für die Stratifizierung nach dem eCRF hinzugefügt. Abschnitt 4.2.7.2.5 und Abschnitt 4.2.8.3: - Sensitivitätsanalyse für COVID-19 für PFS und OS hinzugefügt. Abschnitt 4.2.7.3.1: - Es wurde Chinesische vs. nicht-chinesische Subgruppe für die Subgruppenanalyse hinzugefügt, zur Angleichung an den CSP. - Cox Proportional Hazards Modell modifiziert. Gemäß TA SAP. - Bedingung hinzugefügt, dass Subgruppen nicht formell analysiert werden, wenn eine Subgruppenkategorie weniger als 20 Ereignisse über beide Behandlungsgruppen aufweist. Gemäß TA SAP. Abschnitt 4.2.9.1: - MMRM-Analysen begrenzt auf Daten von der Baseline bis zu 10 Monate oder dem Datum der PD, um ein aussagekräftigeres Ergebnis der Analyse zu erhalten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 3.4.1.1 und Abschnitt 4.2.10.7: - Klarstellung, dass palliative Radiotherapie nicht als nachfolgende Krebstherapie gezählt wird, wenn die Safety-Follow-up Periode berechnet wird. Abschnitt 2.15: - Aktualisiert, um nur die PFS- und ORR-Sensitivitätsanalyse für den Analysesatz „Evaluable for response“ aufzunehmen, in Übereinstimmung mit dem CSP. Abschnitt 3.3.1: - Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass alle Symptome, Funktionssubskalen und die GHS/QoL-Subskala aus dem EORTC QLQ-C30 in die Analyse der Zeit bis zur Symptomverschlechterung einbezogen werden sollen. Die Definition der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen/Funktionen/QoL wurde aktualisiert, um mit dem Protokoll übereinzustimmen. Abschnitt 4.2.1: - Mittlere Lungenradiotherapiedosis und v5, v20, kardiale v30, v45 und v50 zu Baseline, Zeit von inoperabler Stadium III Diagnose bis Randomisierung, Baseline Tumorläsionsgröße nach Prüffärzt:in, Ansprechen auf frühere CRT (SD vs PR vs CR), krankheitsbezogene Krankheitsgeschichte, chirurgische Vorgeschichte hinzugefügt. Abschnitt 4.2.10.7: 90 Tage nach der letzten Dosis auf 28 Tage korrigiert und Darstellung der Todesfälle auf der Grundlage von FAS. Abschnitt 3.3.1: - Patient:innen hinzugefügt, die für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung auswertbar sind, als Patient:innen mit einem Ausgangswert ≥ 10. - Aktualisierte Definition der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen/Funktionen/QoL, um die Bestätigung bei der nächstfolgenden Visite einzuschließen. Abschnitt 3.4.9: - Kardiale Effekte wurden als programmweite UESI hinzugefügt. Abschnitt 4.2.7.1: - Klarstellung, bei welchen Symptomen/Funktionsmerkmalen MMRM-Analysen durchgeführt werden soll.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Teil I-Screening Das Screening in Teil I gilt nur für Patient:innen, die noch kein lokales EGFR-Testergebnis haben, das mittels gewebebasiertem, von der FDA zugelassenem CDx-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für TAGRISSO (d.h. cobas® EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx-Test) erhoben wurde und deren Test in einem CLIA-zertifizierten (Standorte in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Standorte außerhalb der USA) und gemäß den Gebrauchsanweisungen des Herstellers erfolgte. Um in Teil I der Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen (und keines der Ausschlusskriterien 1, 2, 7, 9-11 und 15-20 von Teil II Screening der Studie): <u>Zustimmung nach Aufklärung</u> 1. Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und dem CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt. 2. Vorlage einer unterzeichneten und datierten, schriftlichen Einwilligungserklärung für Teil I des Screenings vor der obligatorischen Bereitstellung von Tumorproben zur Untersuchung des EGFR-Mutationsstatus. <u>Alter und Geschlecht</u> 3. Männlich oder weiblich, im Alter von mind. 18 Jahren. Patient:innen aus Japan sollten mind. 20 Jahre alt sein. <u>Patiententyp und Krankheitsmerkmale</u> 4. Patient:innen mit histologisch dokumentiertem NSCLC mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Pathologie*, die eine lokal fortgeschrittene, inoperable Erkrankung (Stadium III) aufweisen (gemäß Version 8 des IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology). • *Patient:innen mit einem Stadium III Tumor mit Plattenepithelhistologie, die bereits ein positives lokales Testergebnis (Ex19del oder L858R) hatten, kamen unabhängig vom verwendeten EGFR-Test oder der Laborakkreditierung für das Screening in Teil I in Frage. • Es wurde empfohlen, aber nicht verlangt, dass, außer bei einer offenen cT4-Erkrankung, der Nodalstatus N2 oder N3 durch Biopsie, endobronchialen Ultraschall, Mediastinoskopie oder Thorakoskopie oder, falls keine Biopsie durchgeführt wurde, durch eine Ganzkörper-PET mit ¹⁸F-Fluor-Desoxyglukose plus kontrastmittelverstärkter CT zusätzlich zu oder in Kombination mit einer PET, nachgewiesen werden sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Der/die Patient:in konnte eine ungefärbte FFPE-Tumorgewebeprobe* in ausreichender Menge zur Verfügung stellen, um eine prospektive zentrale Analyse des EGFR-Mutationsstatus zu ermöglichen. *Ein archiviertes Gewebe oder eine neue Biopsieprobe, wenn kein archiviertes Gewebe verfügbar war, war akzeptabel. Die Patient:innen sollten nur dann eine neue Biopsie erhalten, wenn der/die Prüffarz:in dies als medizinisch vertretbares Risiko ansah. Teil II Screening Das Teil II Screening galt für: - Patient:innen mit einem bereits bestehenden lokalen EGFR-mutationspositiven (Ex19del oder L858R) Testergebnis, das mittels von der FDA zugelassenen gewebebasierten CDx-Test für TAGRISSO (d.h. cobas® EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne® CDx-Test) erhoben wurde, und deren Test in einem CLIA-zertifizierten (Standorte in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Standorte außerhalb der USA) durchgeführt wurde und gemäß der Gebrauchsanweisung des Herstellers erfolgte; oder - Patient:innen, die Teil I des Screenings abgeschlossen haben und bei denen eine zentral bestätigte EGFR-Mutation (Ex19del oder L858R) beim NSCLC vorliegt. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patient:innen alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen: - Sie mussten in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und im CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen einschließt. - Vorlage einer unterzeichneten und datierten, schriftlichen Einwilligungserklärung für die Hauptstudie vor allen obligatorischen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. - Vorlage einer unterzeichneten und datierten, schriftlichen Einwilligungserklärung vor der Entnahme von Proben für die genetische Analyse zur Aufnahme in die optionale genetische Forschung. - Hinweis: Lehnte ein/eine Patient:in die Teilnahme an einer freiwilligen, explorativen Untersuchung und/oder an der genetischen Komponente der Studie für einen optionalen Test ab, gab es keine Strafe oder einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nutzenverlust für den/die Patient:in und er/sie wurde nicht von anderen Aspekten der Studie ausgeschlossen. <u>Alter und Geschlecht</u> 4. Männlich oder weiblich, im Alter von mind. 18 Jahren. Patient:innen aus Japan sollten mind. 20 Jahre alt sein. <u>Patiententyp und Krankheitsmerkmale</u> 5. Patient:innen mit histologisch nachgewiesenem NSCLC mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Pathologie*, die eine lokal fortgeschrittene, inoperable Erkrankung (Stadium III) aufwiesen (gemäß Version 8 des IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology). *Patient:innen mit einem Stadium III Tumor mit Plattenepithelhistologie, die unabhängig vom verwendeten EGFR-Test oder von der Laborakkreditierung ein bereits bestehendes positives lokales Testergebnis (Ex19del oder L858R) hatten, das durch einen zentralen Test während des Screenings in Teil I bestätigt wurde, kamen für das Screening in Teil II in Frage. - Es wurde empfohlen, aber nicht verlangt, dass, außer bei einer offenen cT4-Erkrankung, der Nodalstatus N2 oder N3 durch eine Biopsie, einen endobronchialen Ultraschall, eine Mediastinoskopie oder eine Thorakoskopie oder, falls keine Biopsie durchgeführt wurde, durch eine Ganzkörper-PET mit ¹⁸F-Fluor-Desoxyglukose und eine kontrastmittelverstärkte CT zusätzlich zu oder in Kombination mit einer PET, nachgewiesen werden sollte. 6. Der Tumor weist eine der zwei häufigsten EGFR-Mutationen auf, von denen bekannt ist, dass sie mit der EGFR-TKI-Sensitivität assoziiert sind (Ex19del, L858R), entweder allein oder in Kombination mit anderen EGFR-Mutationen, die mittels eines von der FDA zugelassenen, gewebebasierten CDx-Test für TAGRISSO (d.h. cobas[®] EGFR Mutation Test v2 oder FoundationOne[®] CDx-Test) erhoben wurden, durchgeführt in einem CLIA-zertifizierten (Standorte in den USA) oder einem akkreditierten lokalen Labor (Standorte außerhalb der USA) oder durch zentrale Testung (unter Verwendung des cobas[®] EGFR-Mutationstests v2). 7. Die Patient:innen dürfen während oder nach einer definitiven platinbasierten CRT keine Krankheitsprogression gehabt haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Die Patient:innen mussten entweder eine CCRT oder eine SCRT gemäß der folgenden Definition erhalten haben: ○ <u>CCRT</u>: Die Patient:innen müssen mindestens 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie (oder 5 Dosen einer wöchentlichen platinbasierten Chemotherapie) gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erhalten haben, die ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein musste. Die letzte Chemotherapiegabe musste vor oder gleichzeitig mit der letzten Bestrahlungsdosis abgeschlossen gewesen sein. Ein letzter Zyklus der Chemotherapie war bis zu 7 Tage nach der letzten Bestrahlungsdosis zulässig, wenn bereits min. 2 Zyklen gleichzeitig verabreicht worden waren. Eine Konsolidierungschemotherapie nach der Bestrahlung war nicht zulässig, wohl aber die Verabreichung einer Chemotherapie vor einer CCRT. ○ <u>SCRT</u>: Definiert als Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie und nicht als Strahlentherapie gefolgt von einer Chemotherapie. Die Patient:innen mussten vor der Bestrahlung min. 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie erhalten haben, die ≤ 6 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen sein musste. Eine Konsolidierungschemotherapie nach der Bestrahlung war nicht zulässig. ○ Wenn ein/eine Patient:in mind. 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatte und anschließend einen Zyklus einer platinbasierten Chemotherapie oder < 5 Dosen einer wöchentlichen platinbasierten Chemotherapie gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erhielt, wurde dies als SCRT betrachtet. ○ Wenn ein/eine Patient:in einen Zyklus einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatte und anschließend einen Zyklus einer platinbasierten Chemotherapie oder < 5 Dosen einer wöchentlichen platinbasierten Chemotherapie gleichzeitig mit einer Strahlentherapie erhielt, wurde dies nicht als CCRT oder SCRT betrachtet und der/die Patient:in war nicht teilnahmeberechtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Die platinbasierte Chemotherapie musste einen der folgenden Wirkstoffe enthalten: Etoposid, Vinblastin, Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel oder Pemetrexed, entsprechend den lokalen SoC-Schemata. Gemcitabin war zulässig, wenn es vor der Bestrahlung, aber nicht zusammen mit der Bestrahlung eingesetzt wurde. Wenn möglich, sollten die Chemotherapien gemäß den NCCN- oder ESMO-Richtlinien verabreicht worden sein. 10. Die Patient:innen mussten im Rahmen der CRT eine Gesamtbestrahlungsdosis von 60 Gy $\pm$ 10% (54 bis 66 Gy) erhalten haben, um randomisiert werden zu können. Es wurde empfohlen, aber nicht verlangt, dass die Patient:innen, die für die Randomisierung in Frage kamen, Folgendes aufwiesen: • Mittlere Lungendosis <20 Gy und/oder V20 <35% • Mittlere Ösophagusdosis <34 Gy • Herz V50 <25%, V30 <50% und V45 <35% 11. WHO-PS von 0 oder 1 bei Screening Teil II und an Tag 1. 12. Lebenserwartung >12 Wochen an Tag 1. <u>Reproduktion</u> 13. Patientinnen, die nicht abstinenter waren (im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin) und beabsichtigten, mit einem männlichen Partner sexuell aktiv zu sein, mussten angemessene Verhütungsmaßnahmen anwenden, durften nicht stillen und mussten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen; oder die Patientinnen mussten nachweislich nicht gebärfähig sein, indem sie beim Screening eines der folgenden Kriterien erfüllten: • Postmenopausal, definiert als über 50 Jahre alt und seit mind. 12 Monaten nach Absetzen aller exogenen Hormonbehandlungen amenorrhöisch • Patientinnen <50 Jahre galten als postmenopausal, wenn sie nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung mind. 12 Monate lang amenorrhöisch waren und die LH- und FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich der Einrichtung lagen • Dokumentation einer irreversiblen chirurgischen Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, jedoch keine Eileiterligatur.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Männliche Patienten mussten bereit sein, eine Barrierekontrazeption zu verwenden, d.h. Kondome. <u>Ausschlusskriterien</u> Teil I Screening: Patient:innen konnten nur dann in Teil I der Studie aufgenommen werden, wenn keines der folgenden Ausschlusskriterien für Teil II des Screenings zutraf: Kriterien 1, 2, 7, 9-11 und 15-20. Teil-II-Screening Patient:innen konnten nur dann in den Screening-Prozess von Teil II aufgenommen werden, wenn keines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf: <u>Medizinische Konditionen</u> 1. Gemischte kleinzellige und NSCLC-Histologie. 2. Interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte vor der CRT. 3. Symptomatische Pneumonitis nach der CRT. 4. Jegliche nicht abgeklungene Toxizität (CTCAE >Grad 2) der vorherigen CRT. Patient:innen mit irreversibler Toxizität, bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie durch das Studienmedikament verschlimmert werden, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor von AstraZeneca eingeschlossen werden (z.B. Hörverlust). 5. Eines der folgenden kardialen Kriterien: • Mittlerer Ruhe-QTc-Wert >470 msec, ermittelt aus 3 EKGs • Klinisch bedeutsame Anomalien im Rhythmus, in der Reizleitung oder in der Morphologie des Ruhe-EKGs, z.B. kompletter Linksschenkelblock, Herzblock zweiten oder dritten Grades • Patient:innen mit Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder eines Arrhythmie-Ereignisses erhöhen, wie z.B. Elektrolytanomalien einschließlich*: ○ Serum/Plasma-Kalium < LLN ○ Serum/Plasma-Magnesium < LLN ○ Serum/Plasma-Kalzium < LLN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Herzinsuffizienz, angeborenes langes QT-Syndrom (congenital long QT syndrome, CLQTS), Langes-QT-Syndrom in der Familienanamnese oder ungeklärter plötzlicher Tod unter 40 Jahren bei Verwandten ersten Grades oder eine begleitende Medikation, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängert und TdP verursachen kann. *Eine Korrektur der Elektrolytanomalien in den Normalbereich konnte während des Screeningzeitraums durchgeführt werden. 6. Unzureichende Knochenmarkreserve oder Organfunktion, wie durch einen der folgenden Laborwerte nachgewiesen: • Absolute Neutrophilenzahl $<1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozytenzahl $<100 \times 10^9/L$ • Hämoglobin $<90 \text{ g/L}$ • ALT $>2,5 \times \text{ULN}$ • AST $>2,5 \times \text{ULN}$ • Gesamtbilirubin $>1,5 \times \text{ULN}$ oder $>3 \times \text{ULN}$ bei nachgewiesenem Gilbert-Syndrom (unkonjugierte Hyperbilirubinämie) • Kreatinin $>1,5 \times \text{ULN}$ bei gleichzeitiger Kreatinin-Clearance $<30 \text{ mL/min}$ (gemessen oder berechnet nach der Gleichung von Cockcroft und Gault); eine Bestätigung der Kreatinin-Clearance war nur erforderlich, wenn das Kreatinin $>1,5 \text{ ULN}$ war. 7. Vorgeschichte anderer bösartiger Erkrankungen, ausgenommen: angemessen behandelter nicht-melanotischer Hautkrebs oder Lentigo maligna, kurativ behandelter In-situ-Krebs oder andere solide Tumore, die kurativ behandelt wurden und bei denen >5 Jahre nach Abschluss der Behandlung keine Anzeichen für eine Erkrankung vorlagen und bei denen nach Ansicht des behandelnden Arztes kein wesentliches Risiko eines Wiederauftretens der früheren malignen Erkrankung bestand. 8. Jegliche Anzeichen schwerer oder unkontrollierter systemischer Erkrankungen, einschließlich unkontrollierten Bluthochdrucks und aktiver Blutungen, die nach Ansicht des/r Prüfarzt:in eine Teilnahme des/der Patient:in an der Studie nicht wünschenswert erscheinen lassen oder die die Einhaltung des Prüfplans gefährden würden. Aktive Infektionen, einschließlich HBV, Hepatitis C und HIV. Zu den aktiven Infektionen zählen alle Patient:innen, die wegen einer Infektion behandelt werden. Patient:innen mit einer ausgeheilten oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		chronischen HBV-Infektion waren teilnahmeberechtigt, wenn sie: • Negativ für HBsAg und positiv für HBe; oder • HBsAg-positiv, HBeAg-negativ, aber seit mehr als 6 Monaten Transaminasenwerte unter dem ULN und HBV-DNA-Werte <2000 IU/ml (d.h. sie befanden sich in einem inaktiven Trägerstatus). Ein Screening auf chronische Erkrankungen war nicht erforderlich. 9. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit, das formulierte Produkt zu schlucken, oder eine vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine adäquate Resorption von Osimertinib ausschließen würde. <u>Vorherige/begleitende Therapien</u> 10. Vorherige Behandlung mit Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder Prüfpräparaten für NSCLC mit Ausnahme derjenigen, die im Rahmen der definitiven Behandlung der Stadium III Erkrankung erhalten wurde (Chemotherapie und Strahlentherapie in SCRT- und CCRT-Schemata waren zulässig). Eine vorherige chirurgische Resektion (d.h. im Stadium I, II oder III) war zulässig. 11. Vorherige Behandlung mit EGFR-TKI-Therapie. 12. Größere chirurgische Eingriffe gemäß der Definition des/der Prüffärzt:in innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. 13. Patient:innen, die Medikamente oder pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, die als starke CYP3A4-Induktoren bekannt sind (mind. 3 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments) und deren Einnahme nicht beendet werden kann. Alle Patient:innen mussten versuchen, die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln und/oder die Einnahme von Lebensmitteln mit bekanntermaßen CYP3A4-induzierender Wirkung zu vermeiden. <u>Frühere/gegenwärtige Erfahrung mit klinischen Studien</u> 14. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das in den letzten 4 Wochen vor der Randomisierung verabreicht wurde. Patient:innen, die sich in der Nachbeobachtungsphase einer Interventionsstudie befinden, waren zugelassen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Andere Ausschlussgründe</u> 15. Patient:innen, die an der Planung und/oder Durchführung der Studie beteiligt waren (sowohl Mitarbeiter:innen von AstraZeneca als auch Mitarbeiter:innen am Studienort). 16. Urteil des/der Prüfarzt:in, dass der/die Patient:in nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich war, dass der/die Patient:in die Studienverfahren, -einschränkungen und -anforderungen einhält. 17. Der/die Patient:in wurde zuvor in die vorliegende Studie randomisiert. 18. Schwangerschaft (bestätigt durch einen positiven Schwangerschaftstest) oder Stillen. 19. Kontraindikation für MRT, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Klaustrophobie, Herzschrittmacher, Metallimplantate, intrakranielle chirurgische Clips und metallische Fremdkörper. 20. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber aktiven oder inaktiven Hilfsstoffen von Osimertinib oder Arzneimitteln mit einer ähnlichen chemischen Struktur oder Klasse wie Osimertinib. Darüber hinaus galten die folgenden Kriterien als Ausschlusskriterien für die explorative genetische Forschung: 1. Frühere allogene Knochenmarktransplantation. 2. Nicht leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor der genetischen Probenentnahme.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	74 Studienzentren in 16 Ländern: Argentinien (2), Brasilien (3), China (11), Indien (2), Japan (11), Malaysia (1), Mexico (1), Peru (3), Russland (4), Spanien (5), Südkorea (5), Taiwan (5), Thailand (9), Türkei (6), USA (1), Vietnam (5).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A: Osimertinib Osimertinib (p.o.) 80 mg einmal täglich Gruppe B: Placebo Placebo (p.o.) einmal täglich Aufgrund individueller Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte kann gemäß Fachinformation eine Dosisreduktion auf 40 mg einmal täglich erfolgen.
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.	Primäres Zielkriterium Beurteilung der Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu Placebo in Bezug auf: PFS: Beurteilt durch BICR, gemäß RECIST (Version 1.1).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des objektiven Fortschreitens der Krankheit oder des Todes (aus beliebiger Ursache, wenn kein Progress vorliegt), unabhängig davon, ob der/die Patient:in die randomisierte Therapie abgebrochen oder vor dem Progress eine andere Krebstherapie erhalten hat (d.h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensierung - Datum der Randomisierung + 1). Patient:innen, die am Leben sind und bei denen keine Krankheitsprogression beobachtet wurde, erfolgt die Zensierung zum spätesten Datum der letzten nicht fehlenden RECIST-Bewertung. Wenn ein/eine Patient:in jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden versäumten Visiten eine Progression erfährt oder stirbt, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression (per RECIST Version 1.1) vor den beiden versäumten Visiten zensiert (eine nicht auswertbare Visite gilt nicht als versäumte Visite). Wenn bei einem/einer Patient:in keine post-Baseline oder Baselinewerte vorliegen, wird er/sie an Tag 1 zensiert, es sei denn, er/sie verstirbt innerhalb von zwei Visiten nach Studienbeginn (16 Wochen plus 1 Woche erlaubt für späte Bewertungen, d.h. 119 Tage). Für alle Patient:innen erfolgte eine Beurteilung der Wirksamkeit durch objektive Tumorbewertungen alle 8 Wochen (bezogen auf das Datum der Randomisierung) bis Woche 48 und danach alle 12 Wochen bis zum Eintreten einer gemäß RECIST Version 1.1 und durch BICR bestätigten, objektiven, radiologischen Krankheitsprogression. Sensitivitätsanalyse des PFS mittels Erhebung durch den/die Prüfarzt:in nach RECIST (Version 1.1). Sekundäre Zielkriterien • PFS: Erhebung durch BICR, gemäß RECIST (Version 1.1) bei Patient:innen mit ○ EGFR Ex19del oder L858R Mutation ○ EGFR Ex19del oder L858R Mutation, nachweisbar in aus Plasma gewonnener ctDNA • ZNS PFS: Erhebung durch BICR gemäß RECIST (Version 1.1) bewertet von unabhängigen Neuroradiolog:innen: definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der objektiven ZNS-Krankheitsprogression oder Tod (jedweder Ursache, beim Ausbleiben einer ZNS-Progression),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängig davon, ob der/die Patient:in die randomisierte Studientherapie abgebrochen oder eine alternative Krebstherapie vor der ZNS-Progression erhalten. Patient:innen, die weder eine ZNS-Progression aufweisen, noch zum Zeitpunkt der Analyse verstorben sind, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten nicht fehlenden RECIST-Bewertung zensiert. Wenn ein/eine Patient:in jedoch unmittelbar nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden versäumten Visiten eine ZNS-Progression erfährt oder stirbt, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung der Progression (per RECIST Version 1.1) zensiert. Es wird die kumulative Inzidenzrate von ZNS-PFS gemäß BICR nach 12 und 24 Monaten bestimmt. Sensitivitätsanalyse des PFS mittels Erhebung durch den/die Prüfarzt:in nach RECIST (Version 1.1). • OS: definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Jede/r Patient:in, von dem nicht bekannt war, dass er/sie zum Zeitpunkt der Analyse verstorben war, wurde zum letzten berichteten Datum, an dem der/die Patient:in gelebt hat, zensiert (aufgezeichnet im Modul SURVIVE des eCRF). • ORR: definiert als der Prozentsatz aller randomisierten Patient:innen mit mind. einem durch BICR (nach RECIST Version 1.1) bewerteten Ansprechen (CR oder PR) basierend auf allen randomisierten Patient:innen. Die Daten bis zur Krankheitsprogression oder der letzten bewertbaren Visite in Abwesenheit von Progression werden eingeschlossen. Patient:innen, die die randomisierte Behandlung ohne Progress der Erkrankung abbrechen, eine nachfolgende Krebstherapie erhalten und dann ansprechen, werden nicht einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• DoR: definiert als die Zeit vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum Datum der dokumentierten Progression oder Tod in Abwesenheit von Progression unter Verwendung von BICR-Bewertungen. Das Ende des Ansprechens sollte mit dem Datum der Progression oder des Todes aus jedweder Ursache übereinstimmen, das für den RECIST (Version 1.1) PFS-Endpunkt verwendet wird. Der Zeitpunkt des initialen Ansprechens ist als der späteste Zeitpunkt definiert, der zum ersten Ansprechen bei einer Studienvsiste (PR oder CR) beigetragen hat. Bei einem/einer Patient:in ohne Progress nach dem Ansprechen wird als DoR die PFS-Zensierungszeit verwendet. Für Patient:innen ohne dokumentiertes Ansprechen, wird keine DoR definiert. • DCR und Tumorschrumpfung (Tiefe der Antwortreaktion): definiert als der Prozentsatz der Patient:innen, die nach ≥ 8 Wochen und vor Progression ein bestes objektives Ansprechen (BoR) von CR, PR, oder SD haben. (Der 8-Wochen-Zeitpunkt ergibt ein Zeitfenster und ist ab Studientag 49 definiert und ermöglicht somit eine um eine Woche frühere Bewertung). Die Tiefe des Ansprechens (Schrumpfung des Tumors/Veränderung der Tumorgöße) wird anhand der BICR RECIST (Version 1.1) Tumorreaktionen in den Zielläsionen bewertet. Bei jeder Bewertung werden die absolute und prozentuale Veränderung der Tumorgöße im Vergleich zum Ausgangswert berechnet, und umfasst alle Bewertungen vor dem Progress oder dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie. • TTDM: definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Fernmetastasen (nach BICR gemäß RECIST Version 1.1) oder bis zum Tod in Abwesenheit von Fernmetastasen. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Fernmetastasen entwickelt haben oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des spätesten Bewertungsdatums ihrer letzten nicht fehlenden RECIST v1.1-Bewertung zensiert. Wenn ein/e Patient:in jedoch Fernmetastasen entwickelt hat oder nach zwei oder mehr verpassten Visiten verstirbt, wird der/die Patient:in zum Zeitpunkt der letzten nicht verpassten RECIST v1.1-Bewertung vor den zwei verpassten Visiten zensiert. Patient:innen ohne post-Baseline- oder Baseline-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten werden an Tag 1 zensiert, es sei denn, er/sie verstirbt innerhalb von zwei Visiten nach Baseline (16 Wochen plus 1 Woche für späte Bewertungen d.h. 119 Tage). • TTD: definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum früheren Zeitpunkt des Abbruchs der Studienbehandlung oder Tod (unabhängig vom Grund). Jeder/jede Patient:in von dem/der nicht bekannt ist, ob diese/r verstorben ist oder die Behandlung abgebrochen hat, wird zum letzten berichteten Datum, an dem der/die Patient:in gelebt hat, zensiert. Patient:innen, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung erhalten haben, werden an Tag 1 zensiert. • PFS2: definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum frühesten Progressionsereignis (objektive radiologische Progression (bevorzugt) oder symptomatische Progression nach Prüfärzt:in oder Tod) nach der ersten objektiven Krankheitsprogression, Folgetherapie oder bis zum Tod. Die erste objektive Progression umfasst eine Progression, die nach zwei verpassten Visiten auftritt). Nach der ersten Progression wird der Progressionsstatus eines/einer Patient:in alle 12 Wochen gemäß der lokalen klinischen Standardpraxis aufgezeichnet, um die Zeit bis zur PFS2 unter einer nachfolgenden Behandlung zu beurteilen. Die bildgebenden Verfahren werden entsprechend der lokalen Praxis ohne formale RECIST-Bewertungen durchgeführt. Patient:innen, bei denen keine zweite Krankheitsprogression beobachtet wurde, sollten zu dem letzten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert werden • TFST: definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher eintritt. Patient:innen, von denen nicht bekannt ist, ob sie eine erste nachfolgende Krebstherapie erhalten hatten, werden an dem letzten Datum zensiert (je nachdem, was zutreffend ist), an dem bekannt ist, dass sie keine zweite Krebstherapie erhalten haben, am Leben waren oder die Studie abgebrochen haben. Bei Patient:innen, die keine randomisierte Behandlung erhalten haben, wird die TFST als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur ersten Therapie oder zum Tod berechnet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• TSST: definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Studienbehandlung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher eintritt. Patient:innen von denen nicht bekannt ist, dass sie eine zweite Folgetherapie erhalten hatten, werden (je nachdem, was zutreffend ist), an dem letzten Datum zensiert, an dem bekannt ist, dass sie keine zweite Krebstherapie erhalten haben, am Leben waren oder die Studie abgebrochen haben. Bei Patient:innen die keine randomisierte Studienbehandlung erhalten haben, wird die TSST vom Datum der Randomisierung bis zur nachfolgenden Therapie oder zum Tod berechnet. • Beurteilung der Funktionsfähigkeit, der krankheitsbedingten Symptome und der gesundheitsbezogen Lebensqualität mittels Veränderung der Werte des: ○ EORTC QLQ-C30 und ○ EORTC QLQ-LC13 im Vergleich zur Baseline und Messung der Zeit bis zur Verschlechterung: Für jede der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 und für Probanden mit einem Ausgangswert ≤ 90 wird die Zeit bis zur Symptomverschlechterung definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten bestätigten klinisch bedeutsamen Symptomverschlechterung (ein Anstieg des Scores vom Baselinewert um ≥ 10), die bei der nächsten aufeinanderfolgenden, nicht fehlenden Bewertung bestätigt wird (es sei denn, es ist die letzte verfügbare Bewertung des/der Patient:in), oder bis zum Tod (jedweder Ursache) bei Fehlen einer klinisch bedeutsamen, bestätigten Symptomverschlechterung, unabhängig davon, ob der/die Patient:in die Studienbehandlung abbricht oder vor der Symptomverschlechterung eine alternative Krebstherapie erhalten hat. Der Tod wird nur dann als Ereignis gewertet, wenn der Tod innerhalb von zwei Visiten nach der letzten PRO-Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung bewertet werden konnte. Alle Symptome, Funktionssubskalen und die GHS/QoL-Subskalen des EORTC QLQ-C30 sowie Dyspnoe, Husten und Brustschmerzen des EORTC QLQ-LC13 werden in die Analyse einbezogen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patient:innen, ohne klinisch bedeutsame Verschlechterung und die zum Zeitpunkt der Analyse noch leben, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten PRO-Bewertung, bei der das Symptom bewertet werden konnte, zensiert. Tritt eine bestätigte Symptomverschlechterung oder verstirbt ein/eine Patient:in nach zwei oder mehr verpassten Visiten wird er/sie zum Zeitpunkt der letzten PRO-Bewertung, bei der das Symptom bewertet werden konnte, zensiert. Patient:innen ohne auswertbare Visiten werden an Tag 1 zensiert. Die Population für die Analyse der Zeit bis zur Symptomverschlechterung wird eine Subgruppe der FAS sein, die nicht fehlende Baselinewerte von ≤ 90 aufweist. Die Rate der Symptomverbesserung wird definiert als der prozentuale Anteil an Patient:innen mit zwei aufeinander folgenden Bewertungen im Abstand von mindestens 21 Tagen, die eine klinisch bedeutsame Verbesserung (eine Verringerung der Punktzahl ≥ 10 auf den EORTC QLQ-LC13- und EORTC QLQ-C30-Skalen gegenüber dem Ausgangswert) bei diesem Symptom zeigen. • Plasmakonzentrationen und entsprechende PK-Parameter ($CL_{SS/F}$, $C_{ss,min}$, $C_{ss,max}$, AUC_{ss}) von Osimertinib und dessen Metabolit AZ5104 werden zusammengefasst. • Sicherheitsendpunkte: ○ UE (Schweregrad nach CTCAE Version 5) ○ Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse ○ Vitalparameter (Puls und Blutdruck), physische Untersuchung, Gewicht, ○ EKG Parameter ○ LVEF ○ WHO PS Explorative Zielkriterien • PRO-CTCAE • PGIS • EQ-5D-5L • Health Resource Use Module • Korrelation der PK von Osimertinib (und Metaboliten) mit ausgewählten Endpunkten (u.a. Wirksamkeit, Sicherheit, PRO) • Vergleich des EGFR-Mutationsstatus zwischen Tumor-DNA und aus Plasma gewonnener ctDNA* • Vergleich des EGFR-Mutationsstatus zwischen den Ergebnissen des lokalen EGFR-Mutationstests und des zentralen cobas® EGFR-Mutationstests v2 aus Tumorproben mit auswertbaren Ergebnissen*

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Korrelation zwischen genetischen Polymorphismen und Variationen in der PK, Pharmakodynamik, Sicherheit oder dem Ansprechen, die bei Patient:innen beobachtet wurden, die mit Osimertinib oder der Kontrolle behandelt wurden. • Korrelation zwischen blutbasierten Biomarkern, einschließlich Veränderungen in der ctDNA, und Variationen in der PK • Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen explorativen Biomarkern (aus Tumorproben und Plasma) und wichtigen Wirksamkeitsendpunkten • Identifizierung angeborener Resistenzmechanismen gegenüber der Studienbehandlung einschließlich, aber nicht beschränkt auf, die Identifizierung von Mutationen, Amplifikationen oder Expressionsänderungen in EGFR, HER2 und MET in zu Baseline gewonnener ctDNA und/oder Gewebebiopsien. • Identifizierung erworbener Resistenzmechanismen gegenüber der Studienbehandlung einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Identifizierung von Mutationen, Amplifikationen oder Expressionsänderungen in EGFR, HER2 und MET in ctDNA und/oder Gewebebiopsien, die zum Zeitpunkt des Krankheitsprogress entnommen wurden. • Durchführung (retrospektiver) explorativer Untersuchungen an Gewebe- und/oder Plasmaproben hinsichtlich Faktoren, die die Anfälligkeit für/die Entwicklung von NSCLC/Krebs und/oder das Ansprechen auf Osimertinib beeinflussen können (wobei das Ansprechen allgemein definiert ist und Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit umfasst). *Aufgrund limitierter Daten wurden diese Endpunkte nicht analysiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung erfolgte in Bezug auf das primäre Zielkriterium PFS • 90% Power bei der Analyse des PFS beim Vorliegen von ca. 120 Ereignissen, um einen statistisch signifikanten Unterschied beim PFS bei einem Signifikanzlevel von 5% (2-seitig) zu zeigen. Es wird ein Behandlungseffekt von einem HR von 0,53 angenommen; dies entspricht einer ungefähren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verbesserung des PFS um 7 Monate gegenüber dem Medianwert von 8 Monaten unter Placebo. Der kleinste, statistisch signifikante Behandlungsunterschied ist ein PFS von 0,68 (das einer Verbesserung von etwa 4 Monaten entspricht).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Primäranalyse Die Primäranalyse des PFS war geplant, wenn ca. 120 vom BICR bewertete Ereignisse eingetreten waren. Dies wird schätzungsweise etwa 48 Monate nach des/der ersten randomisierten Patient:in geschehen, basierend auf einer 40-monatigen Rekrutierungsphase. Die Ergebnisse der primären Analyse werden im klinischen Studienbericht (CSR) veröffentlicht. Die Verblindung der Studie wird (auf Ebene des Sponsors) zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse aufgehoben. Die Prüfzentren und Patient:innen bleiben bis zum Abschluss der Studie, d h. nach der finalen OS-Analyse, verblindet. Interimsanalyse - Eine Interimsanalyse zum OS soll zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt werden (wenn ca.120, vom BICR bewertete PFS-Ereignisse in beiden Armen aufgetreten sind). - Die finale OS-Analyse soll bei einer Datenreife zum OS von ca. 60% durchgeführt werden (etwa 120 Todesfälle). Therapieabbruch Ein Therapieabbruch war aus folgenden Gründen möglich/angezeigt: - Entscheidung des/der Patient:in. - Auftreten folgender UE - Pneumonitis Grad 3 oder höher - Pneumonitis Grad 2, wenn die Symptome nicht abgeklungen sind und die Behandlung nicht innerhalb von 4 Wochen nach Unterbrechung der Studienbehandlung wieder aufgenommen wurde - Wiederkehrende, symptomatische Pneumonitis nach vorheriger Dosisunterbrechung und erneutem Beginn der Studienbehandlung - QTc-Intervall-Verlängerung mit Anzeichen/Symptomen einer schweren Herzrhythmusstörung - UE Grad 3 oder höher, die sich nicht auf den Grad 0-2 verbessern und bei denen die Behandlung nicht innerhalb von 3 Wochen nach Unterbrechung der Studienbehandlung wieder aufgenommen wurde - Jedes UE, das nach Meinung des Prüfarztes/der Prüfarztin oder des Sponsors eine weitere Verabreichung kontraindiziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwere Missachtung des Studienprotokoll nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin und/oder eines/einer Vertreter:in des Sponsors • Schwangerschaft • Beginn einer alternativen Krebstherapie, einschließlich eines anderen Prüfpräparats • Vor der primären PFS-Analyse: Objektive Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1, bewertet durch das BICR • Nach der primären PFS-Analyse: Fortschreiten der Erkrankung nach Beurteilung durch den/die Prüfarzt:in • Patient:innen, die fälschlicherweise mit der Studienbehandlung begonnen haben. Studienabbruch • Ein/eine Patient:in kann zu jederzeit auf eigenem Wunsch die Studie vorzeitig verlassen. Ein/Eine Patient:in, der/die erwägt, aus der Studie auszusteigen, muss von dem/der Prüfarzt:in über geänderte Weiterverfolgungsmöglichkeiten informiert werden (z.B. telefonischer Kontakt, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelnden Arzt/Ärztin oder Informationen aus der Krankenakte). Zieht der/die Patient:in seine/ihre Zustimmung zur Weitergabe künftiger Informationen zurück, kann der Sponsor alle vor dem Rückzug der Zustimmung erhobenen Daten aufbewahren und weiter verwenden. Der/die Prüfarzt:in wird den/die Patient:in bis 28 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung oder, falls medizinisch angezeigt, darüber hinaus weiter beobachten. Bei Widerruf der Einverständniserklärung, wird immer nach dem Grund und dem Vorhandensein von UE gefragt. Der Sponsor oder sein/seine Vertreter:in wird die Prüfarzt:innen auffordern, Informationen über den Vitalstatus des/der Patient:in (verstorben oder lebend; ggf. Todesdatum) während des Survival Follow-up bis zur finalen OS-Analyse, in Übereinstimmung mit lokalen Vorschriften, aus öffentlich zugänglichen Quellen zu sammeln. Die Kenntnis des Vitalstatus aller Patient:innen ist entscheidend für die Integrität der Studie • Ein IDMC wird, sofern mind. 20 Probanden randomisiert und über einen Monat lang behandelt wurden, zunächst nach ca. 6 Monaten nach Studienbeginn eine Überprüfung der unverblindeten Sicherheitsdaten durchführen. Es werden drei weitere Überprüfungen alle 6 Monate und danach jeweils eine jährlich, bis zum Abschluss der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Analyse, stattfinden. Weitere Überprüfung der Sicherheitsdaten aller Probanden können nach dem Ermessen des IDMC einberufen werden. Nach jeder Überprüfung bewertet das IDMC, ob die Studie unverändert fortgesetzt, modifiziert oder wegen möglicher Schäden für die Probanden abgebrochen werden soll. Die IDMC-Analyse wird gegebenenfalls in der FAS und SAS vorgestellt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nutzung eines IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patient:innen in die Studienarme erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: • Schema der CRT (CCRT vs. SCRT) • Krankheitsstadium (IIIA vs. IIIB/IIIC) • China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind)
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	Das Studienmedikament wurde mit einem eindeutigen Verpackungscode gekennzeichnet, welcher mit dem Randomisierungscode verknüpft war. Die Zuweisung der Behälter mit Studienmaterial zu jedem/jeder Patient:in erfolgte per IWRS/IVRS. Es handelte sich um eine doppelblinde Studie, bei der jeder/jede Patient:in entweder das aktive Medikament oder ein entsprechendes Placebo erhielt. Die Tabletten des Wirkstoffs und des Placebos waren optisch identisch und befanden sich in gleich aussehenden Verpackungen, um die Verblindung des Medikaments zu gewährleisten.
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?	Standardmäßig wurde den Patient:innen über ein IVRS/IWRS eine eindeutige Patientenummer (E-Code) zugewiesen, sobald die Zustimmung zum Screening vorliegt. Die Aufnahme der Studienteilnehmer:innen erfolgte über den/die jeweiligen/jeweilige Prüfarzt:in oder dessen Vertreter:in.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Tabletten des Wirkstoffs und des Placebos waren optisch identisch und befanden sich in gleich aussehenden Verpackungen, um die Verblindung des Medikaments zu gewährleisten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Tabletten des Wirkstoffs und des Placebos waren optisch identisch und befanden sich in gleich aussehenden Verpackungen, um die Verblindung des Medikaments zu gewährleisten. Die Patient:innen in beiden Armen waren angehalten, jeweils einmal täglich eine Tablette einzunehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysepopulationen - FAS: Alle randomisierten Patient:innen, die gemäß ihrer zugeteilten Studienmedikation analysiert wurden, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Diese wird auch als Intent-to-treat (ITT)-Analyse bezeichnet. Das FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen herangezogen. - SAS: Definiert als alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Studienmedikation analysiert wurden. - Pharmakokinetisches Analyseset: Definiert als Patient:innen des SAS und für die mind. eine messbare PK-Konzentration zum relevanten Datum, Zeitpunkt, mit der relevanten Dosierung und für genommene Proben nach multipler Dosierung (inkl. Daten über vorangehende sieben aufeinanderfolgende Tage vor sowie zum Probenentnahme-Tag) vorliegt. - Das <i>Evaluable for Response</i> (EFR) Analyseset: Definiert als alle Patient:innen des FAS, die bei Studienbeginn bildgebende Ausgangsdaten zur Messbarkeit der Erkrankung gemäß dem BICR aufweisen. Die Sensitivitätsanalyse der primären Analyse des PFS und anderer RECIST-basierter Ergebnisse wird unter Verwendung des EFR Analysesets durchgeführt. Primäres Zielkriterium - PFS: - Analyse auf Basis der FAS-Population - Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium (IIIA vs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IIIB/IIIC) und China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind) zur Generierung des p-Wertes. Wenn die resultierenden Strata zu klein sind (d.h. <10 Studienteilnehmer:innen), werden die Strata in der folgenden präspezifizierten Reihenfolge zusammengefasst, um eine Analyse zu ermöglichen. Die Strata der Chinakohorte werden zuerst zusammengefasst, gefolgt von der vorherigen Strategie der CRT und schließlich dem Stadium vor CRT. ○ Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch Log-Rank-Teststatistik ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Plots inkl. Gesamtzahl der PFS- Ereignisse pro Behandlungsarm ○ Testung der Annahme der Proportionalität anhand der Kaplan-Meier-Plots und, falls erforderlich, Anpassung einer zeitabhängigen Kovariate zur Beurteilung der Zufälligkeit ○ Weitere Untersuchung durch Sensitivitätsanalysen (Quantitative Interactions, Erhebungs-Bias, Evaluation-Zeit-Bias, Attrition-Bias, Todesfälle aufgrund von COVID-19*) *Für den Fall, dass es eine ausreichende Anzahl von Patient:innen aufgrund einer bestätigten oder vermuteten COVID-19-Infektion verstorben sind (entweder mind. 5 Patient:innen und/oder mind. 2% der Studienpopulation), wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen von COVID-19-verursachten Todesfällen zu bewerten. Sekundäre Zielkriterien • ZNS-PFS: ○ Die Analyse erfolgt analog zur primären Analyse des PFS auf Basis der FAS, unter Verwendung eines Log-Rank-Tests und stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT) Krankheitsstadium (IIIA vs. IIIB/IIIC) China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind). ○ Das HR und das zugehörige 95%-KI werden analog zur primären PFS-Analyse ermittelt, vorausgesetzt, es gibt ≥ 20 ZNS-PFS Ereignisse (ZNS-Progression oder Tod) verteilt über beide Behandlungsarme. ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Plot ○ Zur Berechnung der kumulativen Inzidenzrate des ZNS-PFS (nach BICR) nach 12 und 24 Monaten wird die KM-Methode angewandt. ○ Weitere Untersuchung durch Sensitivitätsanalysen (ZNS-PFS bewertet durch den/die Prüfarzt:in, gemäß RECIST v1.1) sowie Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale bei ZNS-Progression (d.h. Lokalisationen mit neuen Läsionen) pro Behandlungsarm • OS: ○ Die Analyse erfolgt analog zur primären Analyse des PFS unter Verwendung derselben Methodik und desselben Modells, sofern genügend Ereignisse für eine aussagekräftige Analyse vorliegen (≥ 20 Todesfälle verteilt über beide Behandlungsgruppen mit mind. 5 Ereignissen pro Arm); andernfalls erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung. ○ Graphische Darstellung mittels KM-Plot ○ Die OS-Raten werden mit 95%-KI zu bestimmten Zeitpunkten, z.B. 12 Monate, 24 Monate, angegeben. ○ Weitere Untersuchungen: Sensitivitätsanalysen COVID-19-bedingter Todesfälle* *Für den Fall, dass es eine ausreichende Anzahl von Patient:innen aufgrund einer bestätigten oder vermuteten COVID-19-Infektion verstorben sind (entweder mindestens fünf Patient:innen und/oder mindestens 2% der Studienpopulation), wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen von COVID-19-verursachten Todesfällen auf das OS zu bewerten. Dazu werden Patient:innen, deren primäre oder sekundäre Todesursache auf eine COVID-19-Infektion zurückzuführen ist oder bei denen eine COVID-19-Infektion als tödliche UE gemeldet wurde, bei ihrer letzten nicht fehlenden Bewertung vor dem Todesdatum ihrer COVID-19-Infektion zensiert. • ORR: ○ Die Analyse erfolgt mit Hilfe einer logistischen Regression, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC), China-Kohorte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind). ○ Es werden alle BICR-Scans verwendet, unabhängig davon, ob sie geplant waren oder nicht, und es werden sowohl bestätigte als auch unbestätigte Ansprechen verwendet. ○ Dargestellt wird das OR mit zugehörigem 95%-KI für den Wahrscheinlichkeitsgrad und dem p-Wert (basierend auf der doppelten Änderung der Wahrscheinlichkeit, die sich aus der Hinzufügung eines Behandlungsfaktors zum Modell ergibt). ○ Die ORR-Analyse wird unter Verwendung des EFR-Analysesets durchgeführt und zusätzlich wird die ORR nur mit den BICR-bestätigten Ansprechen aus dem FAS- sowie aus dem EFR-Analyseset wiederholt. ○ Für jeden randomisierten Behandlungsarm werden das beste Gesamtansprechen (best overall response, BoR) und das bestätigte BoR in n (%) für jede Kategorie (CR, PR, SD, PD und NE) zusammengefasst. Für das BoR sind keine formalen statistischen Analysen geplant. • DoR: ○ Es erfolgt auf Basis der Bewertungen durch BICR (nach RECIST Version 1.1) innerhalb des FAS eine deskriptive Darstellung für Patient:innen, die auf die Behandlung ansprechen, einschließlich einer graphischen Darstellung mittels Kaplan-Meier-Plots, Median und zugehörigem 95%-KI (ohne formellen Vergleich oder p-Werte). ○ Es werden alle BICR-Aufnahmen verwendet, unabhängig davon, ob sie geplant waren oder nicht, und es werden sowohl bestätigte als auch unbestätigte Ansprechen verwendet. ○ Die Analyse wird für durch BICR bestätigte DoR wiederholt. • DCR: ○ Die Analyse des Prozentsatzes der Patient:innen, die ein bestes objektives Ansprechen von CR, PR oder SD gemäß BICR-Bewertung aufweisen, erfolgt unter Verwendung einer logistischen Regression, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		IIIB/IIIC), China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind). ○ Dargestellt wird das OR mit zugehörigem 95%-KI für den Wahrscheinlichkeitsgrad und zweiseitigem p-Wert. • Tiefe des Ansprechens (d.h. Tumorschrumpfung/Änderung der Tumorgroße nach BICR): ○ Mittels deskriptiver Statistiken erfolgt eine Zusammenfassung der absoluten sowie der prozentualen Veränderung der Tumorgroße der Zielläsion im Vergleich zum Baselinewert, dargestellt für jeden Zeitpunkt und jede randomisierte Behandlungsgruppe. ○ Ebenfalls erfolgt eine Analyse des Anteils der Patient:innen mit einer Verkleinerung der Zieltumorläsion um >30%, >50% und >75% erreichen. ○ Ebenfalls deskriptiv zusammengefasst wird die beste prozentuale Veränderung der Tumorgroße der Zielläsion gegenüber dem Baselinewert. ○ Es erfolgt eine graphische Darstellung anhand von Wasserfalldiagrammen mit Referenzlinien für Veränderung der Tumorgroße von + 20% und - 30%, die den Definitionen von Regression bzw. „teilweisem Ansprechen“, entsprechen. Die Darstellung erfolgt zudem für jeden Behandlungsarm und jeden Stratifikationsfaktor. Die Stratifizierungsfaktoren basieren auf den in den eCRF eingegebenen Werten. ○ Die Wirkung von Osimertinib auf die beste, prozentuale Veränderung der Tumorgroße wird anhand eines Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modells geschätzt, dass eine Kovariate für die TL-Tumorgroße bei Studienbeginn, eine Kovariate für die Zeit zwischen der Bildgebung zu Baseline- bis Randomisierung sowie eine Kovariate für jeden der in der primären PFS-Analyse verwendeten Stratifikationsfaktoren enthält. ○ Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl der Probanden, nicht-adjustierter Mittelwert und LS-Mean, zusammen mit der Mittelwertsdifferenz, zugehörigem 95%-KI und p-Wert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• TTDM und TTD: ○ Analyse nach BICR auf Basis der FAS-Population ○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC), China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind) zur Generierung des p-Wertes. ○ Das HR und das KI werden nach der gleichen Methode ermittelt, die bei der primären Analyse des PFS angewandt wurde. ○ Für die TTDM wird zusätzlich eine Analyse des konkurrierenden Risikos durchgeführt: In Fällen, in denen ein/e Patient:in einen Progress erleidet oder ohne Fortschreiten der Erkrankung stirbt, sind laut Protokoll keine weiteren bildgebenden Verfahren erforderlich. Daher werden bei Patient:innen mit lokalem Progress, d.h. bei denen keine neuen Läsionen außerhalb des Bestrahlungsfeldes entdeckt werden, oder die ohne Progress der Erkrankung sterben, keine Aufnahmen erstellt, die zu einem späteren Zeitpunkt Fernmetastasen dokumentieren könnten. Um dies zu berücksichtigen, werden auch konkurrierende Ereignisse in einer Analyse berücksichtigt, wobei die drei Ereignisse wie folgt definiert werden: 1. Fernmetastasen (Ereignis von Interesse). Definiert als jede neue Läsion, die auf einer Aufnahme (außerhalb des Bestrahlungsfeldes) gemäß RECIST v1.1 entdeckt oder durch eine Biopsie nachgewiesen wird. 2. Radiologischer Nachweis einer lokalen Progression (konkurrierendes Ereignis). Dies ist eine Progression gemäß RECIST v1.1, bei der jedoch keine neuen Läsionen außerhalb des Bestrahlungsfeldes festgestellt werden. 3. Tod jeglicher Ursache bei Fehlen der beiden vorangegangenen Ereignisse (konkurrierendes Ereignis).

		▪ Die Analyse erfolgt anhand des FAS. ▪ Die kumulative Inzidenzfunktion wird mit Hilfe der KM-Methode erstellt und das 95%-KI für das betreffende Ereignis in 12- und 24-monatigen Zeitabständen berechnet. ▪ Es erfolgt eine graphische Darstellung der kumulativen Inzidenzfunktion und eine Zusammenfassung der Anzahl an einzelnen Ereignisarten pro Behandlungsarm. • PFS2, TFST und TSST: ○ Analysen auf Basis der FAS-Population. ○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC), China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind) zur Generierung des p-Wertes. ○ Das HR und das KI werden nach der gleichen Methode ermittelt, die bei der primären Analyse des PFS angewandt wurde. ○ Grafische Darstellung mittels Kaplan-Meier-Plots pro Behandlungsarm. • EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13: ○ Die Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen und HRQoL/Funktionsfähigkeit wird mittels stratifiziertem Log-Rank-Test analog zur primären Analyse des PFS analysiert, stratifiziert nach Schema der CRT (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC), China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort aufgenommen wurden und nach eigenen Angaben chinesischer Ethnizität sind, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort aufgenommen wurden oder nach eigenen Angaben nicht-chinesischer Ethnizität sind). ○ Zusammenfassungen der Anzahl und des Prozentsatzes der Patient:innen mit Ereignis oder Zensierung unter Angabe der KM-Mediane für die Zeit bis zur Verschlechterung mit 95%-KI für jede Behandlungsgruppe, zusammen mit dem prozentualen Anteil der Patient:innen, bei denen nach 6 und 12 Monaten
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		keine Verschlechterung eingetreten ist und entsprechendem 95%-KI. ○ Darstellung von HR und zugehörigem 95%-KI für jede Subskala. ○ Graphische Darstellung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung für die einzelnen Symptom-, Funktions- und GHS/QoL-Subskalen des jeweiligen Instruments mittels Kaplan-Meier-Plots. ○ Zusammenfassung der Symptom-Verbesserungsraten für jede Symptom-Funktions- und GHS/QoL-Subskala des jeweiligen Instruments. ○ Vergleich der Symptomscore-Verbesserungsraten jedes Instruments mittels logistischer Regression. ○ Darstellung der Veränderung gegenüber dem Baselinewert der einzelnen Symptom-, Funktions- und GHS/QoL-Scores des jeweiligen Instruments anhand einer MMRM-Analyse der Post-Baseline-Scores der Visiten unter Verwendung der Daten von Baseline bis zu 10 Monate oder dem Datum der Krankheitsprogression (je nachdem, was früher eintritt), wobei Visiten mit mehr als 75% fehlender Daten ausgeschlossen werden. ○ Das MMRM-Modell enthält als erklärende Variablen die Patient:innen, die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite und den PRO-Score zu Baseline als Kovariate zusammen mit der Interaktion zwischen PRO-Score zu Baseline und Visite. ○ Die Behandlung, die Visite und die Interaktion zwischen Behandlung und Visite werden als feste Effekte und der/die Patient:in als zufälliger Effekt in das Modell einbezogen. ○ Verwendet wird eine eingeschränkte Maximum-Likelihood-Schätzung (REML). ○ Es erfolgt eine Ableitung einer gesamten adjustierten Mittelwertschätzung, die den durchschnittlichen Behandlungseffekt über jede Visite hinweg schätzt, wobei jede Visite gleich gewichtet wird. ○ Für den Gesamtbehandlungsvergleich werden adjustierte Mittelwertschätzungen pro Behandlungsgruppe und zugehörige 95%-KI zusammen mit einer Schätzung des Behandlungsunterschieds, 95%-KI und p-Wert vorgelegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Die Interaktion zwischen Behandlung und Visite bleibt, unabhängig von ihrer Signifikanz, im Modell enthalten. ○ Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wird zur Modellierung des Within-Subject-Fehlers und die Kenward-Roger Annäherung zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. ○ Falls die unstrukturierte Kovarianzstruktur nicht konvergiert, werden folgende Kovarianzstrukturen in folgender Reihenfolge genutzt, bis eine Konvergenz erreicht ist: Toeplitz mit Heterogenität, autoregressiv mit Heterogenität, Toeplitz und autoregressiv. Bei weiteren Problemen mit dem Fit oder der Schätzung der Behandlungseffekte werden Patient:innen als fixierte Effekte behandelt. • PRO-CTCAE: ○ Anhand des SAS Zusammenfassung der Anzahl an Patient:innen mit jedem Antwortlevel pro CTCAE-Item für Visiten, zu denen Daten von ≥ 20 Patient:innen vorhanden sind, sofern nicht anders angegeben. ○ Bei Symptomen, die eine Verzweigungslogik verwenden, werden Antworten zu Schweregrad und Störung von Patient:innen, die für die Häufigkeit „Nie“ angegeben haben, ausgeschlossen. Wenn die Probanden für den Schweregrad „Keine“ angegeben haben, werden die Antworten nicht unter der Kategorie Störung zusammengefasst, wenn eine Antwort eingegeben wurde. • PGIS: ○ Auf Basis des FAS, deskriptive Zusammenfassung der Antwortkategorien zu jedem Zeitpunkt, für jede Visite, die Daten von ≥ 20 Patient:innen über beide Behandlungsarme enthält. • EQ-5D-5L-Gesundheitszustand: ○ Deskriptive Statistiken auf Basis des FAS werden für jede Gesundheitsdomäne (z.B. Anteil in jeder Domäne) und die VAS nach Visite sowie die Veränderung des Wertes der VAS, für jede Visite, für die Daten von ≥ 20 Patient:innen über beide Behandlungsarme vorliegen, berichtet. • Modul Nutzung von Gesundheitsressourcen: ○ Für jeden Behandlungsarm werden deskriptive Statistiken (einschließlich Mittelwerte, Median, Spannen oder Häufigkeiten und Prozentsätze) über die verschiedenen Arten von Krankenhauseinweisungen, die Verweildauer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von Personen, die für mindestens eine Übernachtung ins Krankenhaus eingewiesen wurden, und die Verweildauer von Personen, die auf Intensivstationen aufgenommen wurden, sowie über die primären Anzeichen oder Symptome, die bei den Probanden auftreten, erstellt. • Sicherheit ○ Auf Basis des SAS deskriptive Zusammenfassung der Daten ○ Für die Zusammenfassung der Veränderungen gegenüber dem Baselinewert (Vitalparameter, Labordaten, LVEF, EKG und körperliche Untersuchungen) ist der Baselinewert das letzte Ergebnis, das vor Beginn der Studienbehandlung erhoben wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Das PFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert: • Altersgruppe (<65 vs. ≥65) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Raucherstatus (aktuell/früher (ja) vs. nie (nein)) • Schema der CRT (CCRT vs. SCRT) • Krankheitsstadium vor der CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) • Patient:innen, die an einem chinesischen Standort eingeschlossen wurden und sich selbst als chinesischer Abstammung deklarieren, vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort eingeschlossen wurden oder sich selbst als nicht-chinesischer Abstammung deklarieren • Zentraler Plasma-EGFR-Mutationstyp per ctDNA-Analyse (Ex19del und L858R) bei Screening (positiv vs. negativ vs. unbekannt) • EGFR-Mutationstyp per Gewebe-Analyse bei Screening (Ex19del vs. L858R) • Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) • Ansprechen auf vorherige CRT (CR vs. PR vs. SD vs. NE) Der Behandlungseffekt wird in jeder Subgruppe mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Angabe des HR und des 95%-KI analysiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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: n=143 Placebo: n=73 b) Osimertinib: n=143 Placebo: n=73 c) Osimertinib: n=143 Placebo: n=73
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Datenschnitt DCO 05.01.2024 A: Osimertinib - Behandlungsabbruch: n=63 - Krankheitsprogression: n=36 - Unerwünschtes Ereignis: n=19 - Patient:innenentscheidung: n=4 - Andere Gründe: n=3 - Nachfolgende Krebstherapie: n=1 B: Placebo - Behandlungsabbruch: n=66 - Krankheitsprogression: n=54 - Unerwünschtes Ereignis: n=5 - Patient:innenentscheidung: n=3 - Andere Gründe: n=2 - Studienbehandlung fälschlicherweise begonnen: n=1 - Nachfolgende Krebstherapie: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme der/des ersten Patient:in: 19.07.2018 Aufnahme der/des letzten Patient:in: 25.07.2022 Letzte Visite des/der letzten Patient:in: nicht zutreffend, da Studie laufend. Nachbeobachtung: Bis zum Tod oder Beendigung der Studie (finale OS-Analyse).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie LAURA ist laufend.
a: nach CONSORT 2010.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quellen: Studienprotokoll (4); Statistischer Analyseplan (5); Studienbericht (6)		

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

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

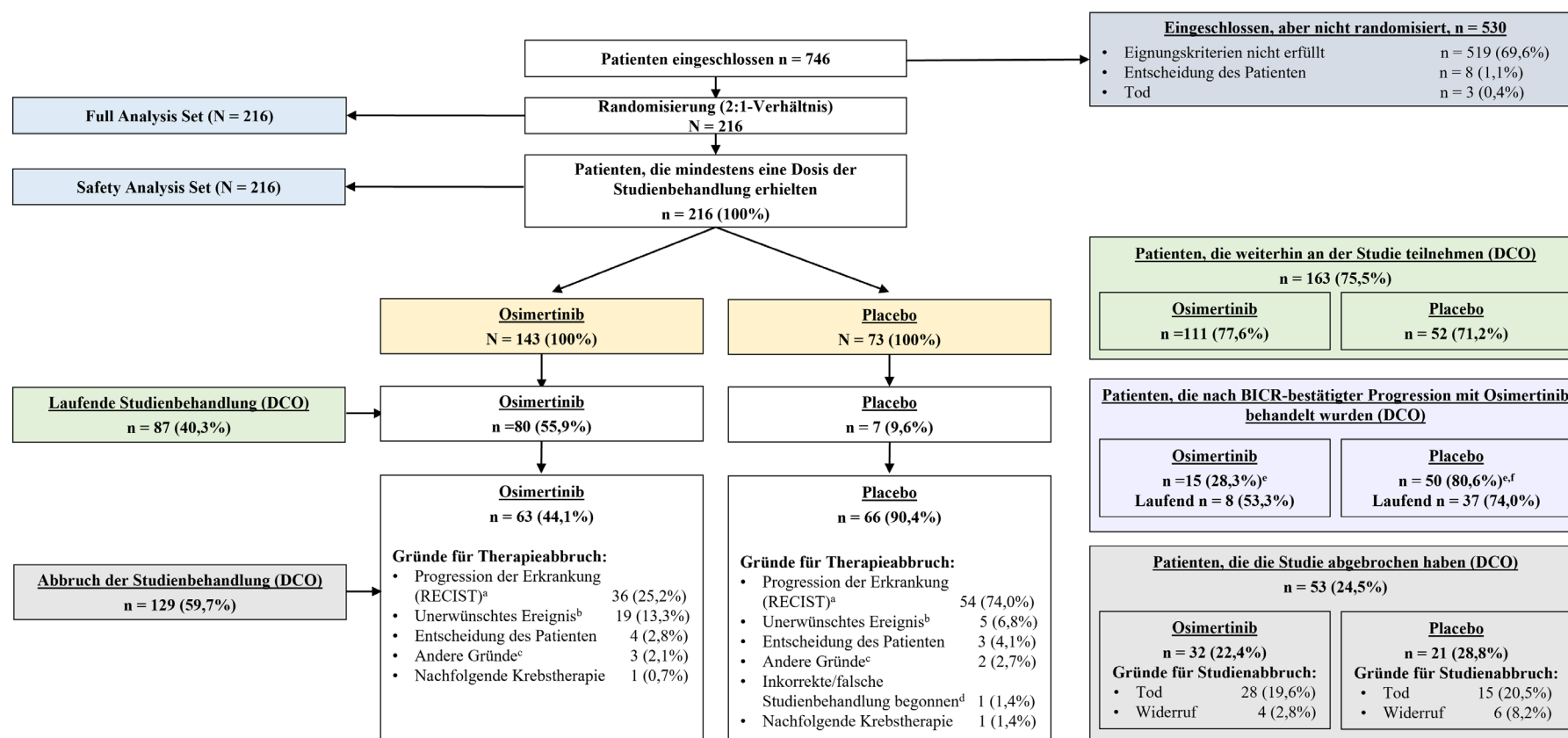


Abbildung 4-37: Patientenfluss der Studie LAURA zum Datenschnitt vom 05. Januar 2024.

a: Bewertet nach BICR gemäß RECIST (Version 1.1) vor primärer PFS-Analyse.

b: Die Anzahl der Patient:innen, die die Studienbehandlung aufgrund von UE abbrechen, weicht in dieser Zusammenfassung von der Anzahl der Patient:innen mit UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, in der Tabelle 4-49 ab. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass bei 2 Patient:innen (1 Patient:in in jedem Behandlungsarm) UE außerhalb des Zeitfensters für die Erhebung von Sicherheitsdaten auftraten.

c: Jeder andere Grund, der nicht speziell in den vorherigen Kategorien erfasst wurde: Osimertinib-Arm: Tod (n=2), Krankheitsprogression prüfärztlich bewertet (n=1); Placebo-Arm: Tod (n=1), Krankheitsprogression prüfärztlich bewertet (n=1).

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

d: Im Placebo-Arm brach ein/e Patient:in (1,4%) die Studienbehandlung mit der Begründung „Studienbehandlung fälschlicherweise begonnen“ ab. Bei diesem/r Patient:in wurde nach Beginn der Studienbehandlung festgestellt, dass er/sie bereits bestehende Hirnmetastasen hatte, und die Behandlung wurde auf Entscheidung der Prüffärzt:in. abgebrochen.

e: Die Prozentsätze wurden anhand der Anzahl an Patient:innen mit einer BICR-bestätigten Krankheitsprogression berechnet.

f: Ein/e weitere/r Patient:in (1,4%) erhielt nach Abbruch der Studienbehandlung ebenfalls Osimertinib, ohne dass ein von BICR bestätigter Krankheitsfortschritt vorlag.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Studienbericht (6)

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 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LAURA

Studie: LAURA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CSR (6)	A
CSP (4)	B
SAP (5)	C
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie LAURA um eine doppelblinde, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Studie der Phase III. Die Patient:innen wurden dem Osimertinib- oder dem Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 2:1 zugeteilt.

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die Patient:innen verblindet waren. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, bei der die behandelnden und weiterbehandelnden Personen verblindet waren. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) 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 auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie LAURA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie der Phase III, deren Randomisierung adäquat mittels IVRS/IWRS erzeugt wurde. Die Patient:innen wurden dem Osimertinib- oder dem Placebo-Behandlungsarm im Verhältnis 2:1 zugeteilt, wobei die Stratifizierung nach vorangegangener CRT-Strategie (CCRT vs. SCRT), Krankheitsstadium vor CRT (IIIA vs. IIIB/IIIC) sowie China-Kohorte (Patient:innen, die an einem chinesischen Standort eingeschrieben sind und sich selbst als chinesischer Abstammung bezeichnen vs. Patient:innen, die an einem nicht-chinesischen Standort eingeschrieben sind oder sich selbst als nicht-chinesischer Abstammung bezeichnen) erfolgte. Patient:innen und behandelnde Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Die Behandlungszuweisung konnte unter bestimmten Umständen für diejenigen Patient:innen entblindet werden, die gemäß RECIST Version 1.1 eine durch BICR bestätigte Progression erlitten hatten. So konnten Patient:innen, die der Osimertinib-Behandlung zugewiesen waren, anschließend weiterhin open-label Osimertinib erhalten, wenn diese nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in weiterhin einen klinischen Nutzen davon hatten. Patient:innen, die der Placebo-Behandlung zugewiesen waren, konnten ebenfalls nach bestätigter Krankheitsprogression in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis und nach Beurteilung ihres/ihrer behandelnden Ärzt:in open-label Osimertinib erhalten.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es wurden keine weiteren Aspekte auf Studienebene identifiziert, die zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials führen könnten. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der Studie LAURA als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte doppelt verblindet. Nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression war jedoch eine vorzeitige Entblindung möglich. Je nach lokaler Praxis hatten sowohl Patient:innen des Osimertinib-Arms als auch des Placebo-Arms nach einem bestätigten Progress die Möglichkeit, Osimertinib (open-label) so lange zu erhalten, bis sie nach Ansicht ihres/ihrer behandelnden Arztes/Ärztin dadurch keinen weiteren klinischen Nutzen hatten. Voraussetzung war, dass keine andere Antikrebstherapie nach Abbruch der Studienmedikation, d.h. vor der open-label Gabe von Osimertinib, verabreicht worden war. Des Weiteren musste zum Zeitpunkt der Progression das Ausmaß der Erkrankung durch eine CT- oder MRT-Bildgebung ermittelt worden sein. Parallel dazu war während der Nachbeobachtung (nach Abbruch der Studienmedikation) eine Behandlung mit anderen antineoplastischen Therapien möglich (siehe Tabelle 4-18). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial jedoch insgesamt als niedrig bewertet.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppeltverblindete Studie der Phase III. Prüfarzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt PFS wurde doppelt verblindet erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Für das PFS erfolgte die Erhebung der Krankheitsprogression durch BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Erhebung des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) erfolgte doppelt verblindet. Nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression war jedoch eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüffärzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt EORTC QLQ-LC13 wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt PGIS wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüfer:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde doppelt verblindet erhoben, jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse der Gesamtpopulation (FAS) erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Phase III-Studie. Prüffärzt:innen und Personal waren als Endpunkterheber:innen verblindet. Jedoch war nach Auftreten einer durch BICR (gemäß RECIST Version 1.1) bestätigten Progression eine vorzeitige Entblindung möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben 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 ☐ nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung des Endpunktes UE erfolgte doppelt verblindet. Die Analyse der SAS-Population, d.h. alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, erfolgte mittels adäquater statistischer Verfahren. In der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die während der Behandlung mit der Studienmedikation und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie (je nachdem, was früher eintrat) berichtet wurden. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Unter Einbezug der aufgeführten Aspekte wird das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als niedrig 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:
