

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer
positiven T790M-Mutation des EGFR*

„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	55
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	64
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	89
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	94
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	98
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	107
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	107
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	112
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	115
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	117
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	120
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx > – RCT.....	121
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	123
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	124
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	124
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	124

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	124
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	125
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	125
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	125
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	128
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	128
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	129
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	129
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	129
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	131
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	132
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	132
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	136
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	140
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zVT	142
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	144
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	144
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	185
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	191
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	192
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	203
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	219
4.3.2.3.3.4	Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen	230
4.3.2.3.3.5	Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	240
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	247
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	262
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	286
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	302
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	312
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	312
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	318
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	342
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	343
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	343
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	343
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	344
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	344
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	346

4.7 Referenzliste.....	348
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	359
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	375
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	379
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	385
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	491
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	572

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse aus den Einzelstudien AURAex und AURA2 sowie aus der aggregierten Auswertung AURApool	27
Tabelle 4-2: Übersicht zur Verfügbarkeit von Ergebnissen zu den im historischen Vergleich untersuchten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien	28
Tabelle 4-3: Übersicht über die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patientenpopulationen und die untersuchten Endpunkte	29
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	30
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben	32
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate	34
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate	36
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst durch den Fragebogen EQ-5D	39
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	41
Tabelle 4-10: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib.....	46
Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung.....	50
Tabelle 4-12: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
Tabelle 4-13: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsstudien Dritter, die im Zuge der Informationsbeschaffung identifiziert wurden.	69
Tabelle 4-14: Übersicht über verfügbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien	74
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben	75
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben.....	77
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate	79
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate	80
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	83
Tabelle 4-20: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	86
Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben - historischer Vergleich	90
Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - historischer Vergleich	91
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt objektive Ansprechrate - historischer Vergleich	92

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - historischer Vergleich	93
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - historischer Vergleich	93
Tabelle 4-26: Einschlusskriterien für Subgruppenanalysen.....	97
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben - historischer Vergleich	101
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - historischer Vergleich	102
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt objektive Ansprechrates - historischer Vergleich	103
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - historischer Vergleich	104
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - historischer Vergleich	104
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-35: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	125
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	126

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	126
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	127
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	129
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	130
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT	141
Tabelle 4-56: Studienpool – Weitere Untersuchungen	142
Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.	145
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen	153
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AURAex, AURA2, AURApool und IMPRESS - weitere Untersuchungen	159
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen der für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsstudien, die im Zuge der Informationsbeschaffung identifiziert wurden - Weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit zVT	185
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene –weitere Untersuchungen mit zVT ..	186
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....	191
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Gesamtüberleben herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben- weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen.....	193
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen	194

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Vergleichsstudien...	197
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich	198
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten Vergleich	200
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben herangezogen wurden.....	203
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen.....	203
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen	205
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Analyse zur Assoziation zwischen dem Progressionsstatus und dem Gesamtüberleben	210
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Vergleichsstudien	212
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem historischen Vergleich.....	213
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten Vergleich	216
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes objektive Ansprechrate herangezogen wurden.....	219
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen.....	219
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen	222
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus den Vergleichsstudien	225
Tabelle 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrate.....	226
Tabelle 4-88: Historischer Vergleich der Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate.....	226

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus dem adjustierten Vergleich	228
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Krankheitskontrollrate herangezogen wurden.....	230
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen.....	230
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen.....	231
Tabelle 4-93 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen	232
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus den Vergleichsstudien	235
Tabelle 4-96: Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate.....	236
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem historischen Vergleich	236
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten Vergleich	238
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen für den Endpunkt Symptomatik	240
Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik - weitere Untersuchungen.....	240
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Symptomatik - weitere Untersuchungen.....	241
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	243
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	247
Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen.....	247
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen	248
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen	249
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen	251
Tabelle 4-108: Ergebnisse zur EQ-5D-VAS aus den Studien AURA2 und IMPRESS.....	255
Tabelle 4-109: EQ-5D-VAS - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem historischen Vergleich.....	257

Tabelle 4-110: Ergebnisse zum EQ-5D-Utility Index für die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie	258
Tabelle 4-111: Ergebnisse zur EQ-5D-VAS für die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie	258
Tabelle 4-112: EQ-5D-Utility Index - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem adjustierten Vergleich.....	260
Tabelle 4-113: EQ-5D-VAS - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem adjustierten Vergleich	260
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden.....	262
Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	262
Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	264
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen	264
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAx, AURA2 und IMPRESS - Übersicht über unerwünschte Ereignisse.....	267
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAx, AURA2 und IMPRESS - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auftraten	268
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAx, AURA2 und IMPRESS - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten.....	268
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse, AURA Gesamtpopulation)	273
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse, AURA Zweitlinienkohorte).....	274
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (Hauptanalyse, AURA Gesamtpopulation).....	275
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (Sensitivitätsanalyse, AURA Zweitlinienkohorte).....	276
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich	280
Tabelle 4-126: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich.....	282
Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrate aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	289
Tabelle 4-129: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	293
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation.....	295
Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrates aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	296
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	297
Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt UE mit Schweregrad ≥ 3 aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	298
Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt EQ-5D Utility Index aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	299
Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt EQ-5D-VAS aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation	301
Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	303
Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben	304
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates ..	305
Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate ...	306
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Fragebogen EQ-5D zu Woche 6 und Woche 24	307
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	309
Tabelle 4-142: Evidenzlevel der diesem Nutzendossier zugrunde liegenden Studien.....	312
Tabelle 4-143: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	322
Tabelle 4-144: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben	323
Tabelle 4-145: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt objektive Ansprechrates.....	325
Tabelle 4-146: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate.....	327
Tabelle 4-147: Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse aus dem Fragebogen EQ-5D	330
Tabelle 4-148: Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	332
Tabelle 4-149: Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen auf Ebene einzelner Nutzendimensionen.....	338

Tabelle 4-150: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib	339
Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	342
Tabelle 4-152: Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase II Extensionsteil) nach TREND	491
Tabelle 4-153: Studiendesign und -methodik der AURA2-Studie (D5160C00002) nach TREND.....	504
Tabelle 4-154: Studiendesign und -methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001) nach CONSORT	517
Tabelle 4-155: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Goldberg et al. 2013 nach TREND.	529
Tabelle 4-156: Studiendesign und -methodik der randomisierten kontrollierten Studie von Halmos et al. 2015 nach CONSORT.	533
Tabelle 4-157: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Mariano et al. 2014 nach TREND.	539
Tabelle 4-158: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Masuda et al. 2015 nach TREND.	543
Tabelle 4-159: Studiendesign und -methodik der randomisierten kontrollierten Studie LUX-Lung 1 nach CONSORT.....	547
Tabelle 4-160: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Park et al. 2015 nach TREND.	556
Tabelle 4-161: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Shukuya et al. 2015 nach TREND	560
Tabelle 4-162: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Tseng et al. 2014 nach TREND.	564
Tabelle 4-163: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Wu et al. 2010 nach TREND.	568
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5160C0001 (Phase II Extensionsteil; AURAx).....	573
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5160C0002 (AURA2)	583
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D791LC00001 (IMPRESS).....	593
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Goldberg et al. 2013	602
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Halmos et al. 2015	608
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mariano et al. 2014.....	612
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Masuda et al. 2015.....	617

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Park et al. 2015	624
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shukuya et al. 2015	631
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tseng et al. 2014	636
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wu et al. 2010	642
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LUX-Lung 1	647

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Suchstrategie zur Recherche der Evidenz für die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.....	54
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Osimertinib	114
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	123
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT	137
Abbildung 4-7: Design der AURA-Studie (D5160C00001, Ph I/Ph II)	178
Abbildung 4-8: Design der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002).....	181
Abbildung 4-9: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der AURAex-Studie (Datenschnitt 01.05.2015).....	196
Abbildung 4-10: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der AURA2-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)	197
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf den extrahierten Daten der historischen Vergleichsstudien	198
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im historischen Vergleich (Osimertinib vs. Chemotherapie).	200
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))	202
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (2L, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))	202
Abbildung 4-15: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der AURAex-Studie (Datenschnitt 01.05.2015).....	209
Abbildung 4-16: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der AURA2-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)	209
Abbildung 4-17: Simon & Makuch Kurve für progredient vs. nicht progredient auf Basis der aggregierten Patientendaten (AURApool) aus der AURAex- und der AURA2-Studie ..	211
Abbildung 4-18: Simon & Makuch Kurve für progredient vs. nicht progredient auf Basis der AURAex- und der AURA2-Studie	211

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben basierend auf den extrahierten Daten der historischen Vergleichsstudien.....	213
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (Osimertinib vs. Chemotherapie)	215
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im historischen Vergleich (Osimertinib vs. Best Supportive Care)	215
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. Chemotherapie (SoC)).....	217
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (2L, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))	218
Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURAex-Studie.....	245
Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURA2-Studie	246
Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen (mittlere Veränderung zu Baseline) des EORTC QLQ-C30 in der AURAex-Studie	254
Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen (mittlere Veränderung zu Baseline) des EORTC QLQ-C30 in der AURA2-Studie	254
Abbildung 4-28: EQ-5D-VAS - Veränderung zu Baseline im zeitlichen Verlauf in den Studien AURA2 (Gesamt und 2L) und IMPRESS	256
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC)).....	284
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))	285
Abbildung 4-31: Patientenfluss der AURA-Studie (nur Phase II Extensionsteil); Datenschnitt: 01.05.2015.....	503
Abbildung 4-32: Patientenfluss der AURA2-Studie; Datenschnitt: 01.05.2015	516
Abbildung 4-33: Patientenfluss der IMPRESS-Studie; Datenschnitt: 04.05.2014	528
Abbildung 4-34: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Goldberg et al. 2013	532
Abbildung 4-35: Patientenfluss der randomisierten kontrollierten Studien von Halmos et al 2015	538
Abbildung 4-36: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Mariano et al. 2014.....	542
Abbildung 4-37: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Masuda et al. 2015	546

Abbildung 4-38: Patientenfluss der randomisierten kontrollierten Studie LUX-Lung 1.....	555
Abbildung 4-39: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Park et al 2015.....	559
Abbildung 4-40: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Shukuya et al. 2015.....	563
Abbildung 4-41: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Tseng et al. 2014.....	567
Abbildung 4-42: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Wu et al. 2010.....	571

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
adj.	Adjustiert
Bev	Bevacizumab
BICR	Blinded Independent Central Review
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care
Carb	Carboplatin
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cis	Cisplatin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Zirkulierende Tumor DNA)
CTR	Clinical Trials Register
d	Tage
DCO	Datenschnitt
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
Doc	Docetaxel
DoR	Dauer des Ansprechens
ECOG	European Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EGFRm	EGFR-mutations-positiv
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gem	Gemcitabin
ggf.	Gegebenenfalls
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mind.	Mindestens
mOS	medianes Gesamtüberleben
mPFS	medianes progressionsfreies Überleben

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximale Tolerierbare Dosis
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
NC	Nicht berechenbar
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	Per Os
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
Ph	Phase
PK	Pharmakokinetik
Pmx	Pemetrexed
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire- Cancer 3.0
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 1.3
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikoreduktion
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group (Wissenschaftliche Beratungsgruppe)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Stabiler Erkrankungszustand

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor (Tyrosinkinaseinhibitor)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
Vino	Vinorelbin
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

In Deutschland starben im Jahr 2013 knapp 45.000 Patienten an Lungenkrebs (1). Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach Diagnose eines Lungenkarzinoms insgesamt sehr niedrig und liegt für Männer bei 16% und für Frauen bei 21% (2). Die meisten Patienten mit Lungenkarzinom werden erst in einem bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium, welches mit einer sehr schlechten Prognose verbunden ist, diagnostiziert. Sie leiden zu diesem Zeitpunkt insbesondere an starkem Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Brustschmerzen (3). Mehr als 80% aller in Deutschland diagnostizierten Lungentumore kann der Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome zugeordnet werden (4, 5).

Genetische Veränderungen, welche die Grundlage für die weitere Typisierung bestimmter Tumorentitäten bilden, haben in den letzten Jahren bei der Therapieentscheidung für Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Dieses zeigt sich auch in den deutschen und europäischen Leitlinien, in denen empfohlen wird, den Mutationsstatus des Lungentumors bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Konsens besteht in diesen Leitlinien insbesondere bezüglich der zwingenden Testung aller Patienten mit einem Adenokarzinom auf aktivierende Mutationen im *Anaplastische Lymphomkinase (ALK)*-, *c-ROS Oncogene 1 (ROS1)*- sowie im *EGFR*-Gen (6-8).

Zur zielgerichteten Therapie des EGFR-mutations-positiven Lungenkarzinoms stehen derzeit in Deutschland die EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib, Erlotinib und Afatinib zur Verfügung. Randomisierte Studien zum Vergleich von EGFR TKI mit einer platinbasierten Standardkombinationschemotherapie in der Erstlinie haben eine deutliche Überlegenheit der EGFR TKI bezüglich der objektiven Ansprechrates, des progressionsfreien Überlebens und der Verträglichkeit gezeigt (9). Trotz hoher Ansprechrates erfahren die meisten Patienten nach ca. 9 bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (9). Bei ca. 50 bis 60% der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven Lungenkarzinom, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Resistenz entwickelt haben, wird ein Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an Position 790 (T790M) im Exon 20 beobachtet (10). Mangels weiterer zielgerichteter Therapien erhalten Patienten in dieser Krankheitssituation derzeit zumeist eine Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie). Der Behandlungserfolg einer Chemotherapie ist jedoch äußerst gering und nur 7 bis 34% der Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, sprechen auf eine nachfolgende Chemotherapie an (11-17). Patienten, für die eine Chemotherapie zum Beispiel aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes oder bei Ablehnung einer zytotoxischen Therapie nicht infrage kommt, erhalten in dieser Krankheitssituation eine unterstützende palliative Behandlung (Best Supportive Care, BSC).

Mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist es in dieser Krankheitssituation praktisch nicht möglich, das Tumorwachstum und die weitere Ausbreitung und somit das Fortschreiten der Erkrankung zu unterbinden. Zudem besteht keine Möglichkeit, schwerwiegende

krankheitsbedingte Symptome wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Brustschmerzen effektiv zu kontrollieren, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinflusst wird (18, 19). Nicht zuletzt verursacht insbesondere eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen (20-30), die die Patienten in ihrem Alltag zusätzlich stark einschränken können.

Fragestellung

In diesem Modul werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und im Vergleich zu BSC (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu folgenden patienten-relevanten Endpunkten:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Objektive Ansprechrates (ORR)
 - Krankheitskontrollrate (DCR)
 - Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand des validierten Messinstruments Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) des Patienten erfasst durch die validierten Messinstrumente Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (QLQ-C30) und European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- **Sicherheit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
 - UE mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad ≥ 3
 - UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ und CTCAE Schweregrad ≥ 3
 - UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$

Datenquellen

Zur Erfassung der aktuellen klinischen Evidenz im Hinblick auf die Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Therapie mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erlitten, wurde eine umfassende Recherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Recherche umfasste sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* als auch eine Studienregistersuche in den Registern *clinicaltrials.gov*, *WHO-ICTRP*, *EU-CTR* und *PharmNet.Bund*.

Für Osimertinib wurden die beiden einarmigen pivotalen Studien AURA (D5160C0001) und AURA2 (D5160C00002) identifiziert. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase I-Teil (Dosisescalation und Dosisexpansion) und einem Phase II-Extensionsteil, welcher in diesem Modul nachfolgend AURAex (D5160C00001, Ph II) genannt wird. Im Phase I-Teil wurden die Patienten mit Osimertinib als Kapsel in einer Dosis von bis zu 240 mg behandelt. In der AURAex- und AURA2-Studie wurden die Patienten mit Osimertinib als Tablette in der zugelassenen Dosis von 80 mg behandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher nur die Daten aus der AURAex- und AURA2-Studie herangezogen.

In den entsprechenden Studienprotokollen beider Studien wurde keine Einschränkung für die Anzahl der Vortherapien vordefiniert. Daher erfolgte die Behandlung mit Osimertinib sowohl in der Zweitlinie als auch in späteren Therapielinien. Die Datenauswertung wurde in beiden Studien für die Gesamtpopulation (Gesamt) und nach Therapielinien stratifiziert für die Patienten in der zweiten sowie dritten und späteren Behandlungslinie (2L und $\geq 3L$) durchgeführt.

Die AURAex- und AURA2-Studie sind in ihrem Design und der Methodik sehr ähnlich. Die Datensätze beider Studien wurden daher zusätzlich zu einem gemeinsamen Datensatz (AURApool) aggregiert. Der Nutzenbewertung liegen damit in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel insgesamt neun Patientenkollektive zugrunde:

- AURAex (D5160C00001, Ph II)
 - Gesamt
 - 2L
 - $\geq 3L$

- AURA2 (D5160C00002)
 - Gesamt
 - 2L
 - $\geq 3L$

- AURApool
 - Gesamt
 - 2L
 - $\geq 3L$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ wurden die Studien IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 und Wu 2010 sowie für die zVT „Best Supportive Care“ die Studie LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013) herangezogen.

Ein- /Ausschlusskriterien für Studien

Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Osimertinib oder mit Therapieoptionen, die den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen, sind in Tabelle 4-11 zusammengefasst.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien basierte auf dem CONSORT-Statement für randomisierte kontrollierte Studien und auf dem TREND-Statement für nicht randomisierte Studien (31, 32).

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials randomisierter Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die IMPRESS-Studie (D791LC00001, Soria 2015), die LUX-Lung 1-Studie sowie für die Studie von Halmos et al 2015. Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Studienbericht sowie aus möglichen Vollpublikationen miteinander verglichen (15, 33-38).

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials von nicht randomisierten Studien wurde nicht vorgenommen, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden dennoch, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene, bewertet. Die jeweiligen Einstufungen zu Verzerrungsaspekten sind für jede eingeschlossene Studie in Anhang 4-F hinterlegt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib aus den pivotalen einarmigen Interventionsstudien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) waren aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörden hinreichend überzeugend, um Osimertinib am 02.02.2016 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. Unter Berücksichtigung bisher publizierter Daten zur Wirksamkeit anderer Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet stuft die European Medicines Agency (EMA) insbesondere die Daten zum Tumorsprechen unter einer Osimertinib-Therapie als deutlich überlegen und somit klinisch bedeutsam ein (39). Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass

AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten vorlegt. Ferner erhielt Osimertinib in den USA einen „break through“-Status durch die Federal Drug Agency und wurde dort ebenfalls im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens am 13.11.2015 für den US-amerikanischen Markt zugelassen. In der US-amerikanischen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit NSCLC wird bereits eine Osimertinib-Therapie bei Progression nach einer vorangegangenen EGFR TKI-Therapie empfohlen (40).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib werden derzeit im Rahmen von konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studien (z.B. AURA3 (D5160C00003)) weiterhin untersucht. Der primäre Endpunkt der AURA3-Studie, in der Osimertinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie bei EGFR TKI vorbehandelten Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC verglichen wird, ist der ereignisgesteuerte Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die ersten Ergebnisse aus der AURA3-Studie werden gegen Ende 2016 erwartet und von AstraZeneca so früh wie möglich nachgereicht, um die Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen, die in dieser Nutzenbewertung getroffen werden, zu untermauern. Da zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch keine Ergebnisse aus dieser Studie verfügbar sind, erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zu den vom G-BA benannten zVT zusätzlich zu den deskriptiven Auswertungen durch einen historischen Vergleich und durch einen adjustierten Vergleich.

Der Nachweis der T790M-Mutation war bislang für keine therapeutische Entscheidung notwendig. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in der Vergangenheit viele Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben, unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eine nachfolgende Chemotherapie oder, wenn diese nicht mehr infrage kam, Best Supportive Care erhalten haben. Demgemäß wurden mithilfe der bibliografischen Literaturrecherchen sowie Studienregistersuchen keine Vergleichsstudien identifiziert, in denen explizit Patienten mit NSCLC und nachgewiesener T790M-Mutation eingeschlossen wurden. Der in diesem Modul vorgelegte historische Vergleich beruht deshalb auf Daten zu Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfuhren (41). Da in dieser Krankheitssituation bei etwa 50 bis 60% der Patienten die T790M-Mutation nachgewiesen werden kann (10), ist anzunehmen, dass auch ein großer Teil der Patienten in den Vergleichsstudien an einem T790M-mutations-positiven Lungenkarzinom litt. Um die Aussagekraft des historischen Vergleiches zusätzlich deutlich zu erhöhen, wurden wichtige Unsicherheitsaspekte, die sich aus der vergleichenden Gegenüberstellung verschiedener Patientenkohorten grundsätzlich ergeben, adressiert. Die Ergebnisse zu Osimertinib wurden insgesamt für neun Patientenkollektive präsentiert. Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche lieferten überdies eine Vielzahl aktueller Vergleichsstudien, in denen sowohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Chemotherapien als auch der therapeutische Stellenwert von Best Supportive Care bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach einer EGFR TKI-Behandlung untersucht wurden. Somit basiert der vorgelegte historische Vergleich auf einer breiten Datenbasis und weist zugleich eine hohe externe Validität auf. Durch die große Anzahl an Vergleichsstudien

war es möglich, Osimertinib mit verschiedenen Chemotherapieregimen zu vergleichen, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Basierend auf den untersuchten Patientenpopulationen und den verwendeten Chemotherapien in den Vergleichsstudien konnten verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden (Abschnitt 4.2.5.4). Diese lieferten im Vergleich zu den Hauptanalysen ähnliche Ergebnisse und belegen daher die Robustheit der beobachteten Effekte. Abschließend ist AstraZeneca der Ansicht, dass der vorgelegte historische Vergleich, dessen Methodik in Abschnitt 4.2.5.6 und in einem separaten Bericht detailliert beschrieben wurde (41), geeignet ist, um **Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** generieren zu können.

Im adjustierten Vergleich wurden Patienten der AURAex- und AURA2-Studie Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, für die AstraZeneca ebenfalls der Sponsor war, gegenübergestellt. Die IMPRESS-Studie (D791LC00001, Soria 2015) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase III-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Wirksamkeit und Sicherheit einer fortgesetzten Therapie mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed+Gefitinib) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed+Placebo) untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die auf eine Erstlinientherapie mit Gefitinib zunächst ansprachen, deren Erkrankung im weiteren Verlauf jedoch progredient war. Bei den im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten aus der IMPRESS-Studie wurde die T790M-Mutation im Studienverlauf bei Progression anhand von Plasmaproben nachgewiesen. Somit bestehen die im adjustierten Vergleich gegenübergestellten Patientenpopulationen aus EGFR TKI-vorbehandelten progredienten Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation. Um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, wurde für potenziell wichtige Patientencharakteristika im Rahmen eines Propensity Score-basierten statistischen Verfahrens adjustiert (42). Die Methodik dieses adjustierten Vergleiches wurde ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.6 und in einem separaten Bericht umfassend beschrieben (42). Aus Sicht von AstraZeneca können auf Basis dieses adjustierten Vergleiches **Hinweise auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der nachfolgenden Tabelle 4-1 sind die wesentlichen Ergebnisse der AURAex- und AURA2-Studie sowie der aggregierten Auswertung (AURApool) zusammenfassend jeweils für die Gesamtpopulation der Patienten dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse aus den Einzelstudien AURAex und AURA2 sowie aus der aggregierten Auswertung AURApool

Endpunkt	AURAex (Gesamt) (D5160C00001, Ph II) N=201	AURA2 (Gesamt) (D5160C00002) N=210	AURApool (Gesamt) N=411
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben</i> Anteil lebender Patienten nach 9 Monaten (95%-KI)	84,0 (77,49; 88,74)	87,1 (80,83; 91,49)	85,3 (80,85; 88,71)
Morbidität			
<i>Progressionsfreies Überleben</i> Median in Monaten (95%-KI)	NC (8,1; NC)	8,6 (8,3; 9,7)	9,7 (8,3; NC)
<i>Objektive Ansprechrates^a</i> in % (95%-KI)	61,3 (54,2; 68,1)	70,9 (64,0; 77,1)	66,1 (61,2; 70,7)
<i>Krankheitskontrollrates^a</i> in % (95%-KI)	90,5 (85,5; 94,2)	91,5 (86,7; 94,9)	91,0 (87,7; 93,6)
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 42 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der schwer- wiegenden und krankheitsassoziierten Symptome <i>Dyspnoe, Husten, Schmerzen (in Brust, in Armen/Schultern, in anderen Körperteilen)</i> bei ca. 80% der Patienten.		-
Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 42 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität bei mehr als 80% der Patienten.		-
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	98,5 (95,7; 99,7)	96,7 (93,3; 98,6)	97,6 (95,6; 98,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	20,4 (15,1; 26,6)	20,0 (14,8; 26,1)	20,2 (16,4; 24,4)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	6,0 (3,1; 10,2)	5,2 (2,6; 9,2)	5,6 (3,6; 8,3)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	29,9 (23,6; 36,7)	29,0 (23,0; 35,7)	29,4 (25,1; 34,1)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	In beiden Studien wurde kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ beobachtet.		

Endpunkt	AURAx (Gesamt) (D5160C00001, Ph II) N=201	AURA2 (Gesamt) (D5160C00002) N=210	AURApool (Gesamt) N=411
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit	Folgende unerwünschte Ereignisse (ausgenommen Laborwertveränderungen) wurden über beide AURA-Studien hinweg bei mehr als 10% der Patienten beobachtet: <i>Diarrhö, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Juckreiz, Kopfschmerzen, Paronychie, Rückenschmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit, Verstopfung</i>		
a: Die Auswertung dieses Endpunktes beruhte auf dem Evaluable for Response Analysis-Set (AURAx N=199, AURA2 N=199, AURApool N=398)			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, QLQ-C30/LC13: Quality of Life-Cancer 30/Lung Cancer 13, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, NC: Nicht berechenbar			

Sowohl im historischen Vergleich als auch im adjustierten Vergleich werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Neben den Ergebnissen der vergleichenden Analysen aus dem historischen Vergleich und adjustiertem Vergleich werden in dieser Nutzenbewertung auch patientenberichtete Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität, die in der AURAx- und AURA2-Studie mithilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 erfasst wurden, dargestellt. Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3) geben eine Übersicht über die Verfügbarkeit von Daten zu einzelnen Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien bzw. berücksichtigten Patientenpopulationen.

Tabelle 4-2: Übersicht zur Verfügbarkeit von Ergebnissen zu den im historischen Vergleich untersuchten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie									BSC
	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	
Mortalität													
OS	•	•	•	•	-	-	-	•	•	•	-	•	-
Morbidität													
PFS	•	•	•	•	•	•	-	•	•	-	•	-	•
ORR	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	•	•	•
DCR	•	•	•	•	•	-	•	•	•	-	•	-	-
Lebensqualität													
EQ-5D-VAS	-	•	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sicherheit													
UE	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SUE	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie									BSC
	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012)
Therapie- abbruch aufgrund von UE	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UE CTCAE ≥ 3	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UE $\geq 10\%$	•	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BSC: Best Supportive Care, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCR: Krankheitskontrollrate, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analogskala

Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS)

Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 und IMPRESS (35, 43, 44), Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014, Wu 2010, Miller 2012 (11-14, 16, 17, 37, 38, 45)

Tabelle 4-3: Übersicht über die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patientenpopulationen und die untersuchten Endpunkte

Endpunkt	adj. AURApool (Gesamt)	adj. AURApool (2L)	adj. IMPRESS T790M (Chemotherapie/Placebo-Arm)
Mortalität			
OS	•	•	•
Morbidität			
PFS	•	•	•
ORR	•	•	•
DCR	•	•	•
Lebensqualität			
EQ-5D-VAS	•	•	•
EQ-5D-Utility Index	•	•	•
Sicherheit			
UE	•	•	•
SUE	•	•	•
Therapieabbruch aufgrund von UE	•	•	•
UE CTCAE ≥ 3	•	•	•

Endpunkt	adj. AURApool (Gesamt)	adj. AURApool (2L)	adj. IMPRESS T790M (Chemotherapie/Placebo-Arm)
UE CTCAE ≥ 3 und $\geq 5\%$	•	•	•
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DCR: Krankheitskontrollrate, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analogskala Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS) Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)			

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015 und Wu 2010 herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen möglich. Daten zum Einfluss von Best Supportive Care auf das Gesamtüberleben lagen nicht vor.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0 2L: HR (95%-KI): 0,531 (0,279; 1,010); p=0,0535 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654 mOS: Osimertinib: NC; CT: 21,7 adj. 2L: HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752 mOS: Osimertinib: NC; CT: 21,7	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesamt: Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie 2L: Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie adj. Gesamt: Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten adj. 2L: Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CT: Chemotherapie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mOS: Medianes Gesamtüberleben, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)		

Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Vielzahl verschiedener Chemotherapien zeigten einen numerischen Überlebensvorteil zugunsten der Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden (HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651) (41). Im adjustierten Vergleich der AURAex- und AURA2-Studie zu den Patienten

mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde weder für die Patienten aus der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); $p=0,9654$) noch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); $p=0,7752$) ein Unterschied beobachtet (42).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich abschließend **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (Tabelle 4-4). Dieser ist vor allem dadurch begründet, dass trotz der bislang kurzen maximalen Nachbeobachtungszeiten in beiden AURA-Studien (AURAex: 11,1 Monate, AURA2: 10,1 Monate) und der derzeit noch nicht erreichten medianen Überlebenszeit bereits Vorteile zugunsten von Osimertinib zu erkennen sind.

Ausmaß des Zusatznutzens für die Nutzendimension Mortalität

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lassen sich die beobachteten Effekte als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die bereits zum jetzigen Zeitpunkt erkennbare Verlängerung der Überlebensdauer beziffern. Das Ausmaß dieses Effektes kann derzeit jedoch auf Basis der bisherigen Nachbeobachtungszeiten nicht abschließend eingeschätzt werden. Damit ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Morbidität

Die Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und Symptomatik operationalisiert.

Progressionsfreies Überleben

Die European Medicines Agency (EMA) akzeptiert als primäre Endpunkte in onkologischen Studien Heilungsrate, Gesamtüberleben und krankheitsfreies/progressionsfreies Überleben. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens generell als Nutzen für Patienten mit NSCLC angesehen (47, 48). Die Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben wurde überdies in einer Patientenpräferenzstudie an 211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für die Patienten bei der Therapie vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome im Vordergrund stehen (49). Darüber hinaus ist bei Patienten mit NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (50-52).

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zu einer bestätigten Progression gemäß der RECIST-Kriterien oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen (falls vor einer Progression eingetreten). Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Halmos 2015, Masuda 2015, Park 2015, Tseng 2014 und LUX-Lung 1 (Miller 2012) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen und auch zu Best Supportive Care möglich.

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
Progressionsfreies Überleben	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 4,7 2L: HR (95%-KI): 0,362 (0,207; 0,631); p=0,0003 mPFS: Osimertinib: 8,3; CT: 4,7</p> <p><u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: NC; BSC: 0,9</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 5,3 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,2; CT: 5,3</p>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>≥3L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, CT: Chemotherapie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>		

In der aggregierten Analyse der AURAex- und AURA2-Studie wurde für die gesamte Patientenpopulation unter der Therapie mit Osimertinib eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,7 Monaten beobachtet. Im Vergleich zu einer Chemotherapie, mit einer medianen progressionsfreien Zeit von 4,7 Monaten im historischen Vergleich und 5,3 Monaten im adjustierten Vergleich, waren die Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, fast doppelt so lange ohne Krankheitsprogress. Im Vergleich zu Best Supportive Care (0,9 Monate) entsprechen die Ergebnisse aus den AURA-Studien sogar einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von etwa 9 Monaten.

Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Vielzahl verschiedener Chemotherapien zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); $p < 0,0001$). Auch im Vergleich zu Patienten, die Best Supportive Care erhielten, war das progressionsfreie Überleben für Patienten aus den beiden AURA-Studien, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, ebenfalls statistisch signifikant länger (HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); $p < 0,0001$) (41). Im adjustierten Vergleich der Patienten aus der AURAex- und der AURA2-Studie zu den Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie konnte gleichsam ein signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Dieser Vorteil galt sowohl für die Patienten aus der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); $p < 0,0001$) als auch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); $p < 0,0001$) (42).

Für den einzelnen Patienten ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben von immenser Bedeutung, da das Fortschreiten der Erkrankung eine erneute Therapie, meist eine Chemotherapie, notwendig macht, welche für den Patienten häufig mit belastenden Nebenwirkungen verbunden ist (20-30). Die in diesem Dossier vorgelegten Assoziationsanalysen für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben haben zudem eindeutig gezeigt, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten aus den Studien AURAex und AURA2 mit einem deutlich erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden ist. In der aggregierten Patientenpopulation (AURApool) war das Sterberisiko nach einem Progress 15-fach erhöht. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Relevanz der progressionsfreien Zeit, so wie sie aus einer deutschen Patientenpräferenzstudie eindeutig hervorgeht (49), lässt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den vorgelegten Vergleichen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-5). Ein erheblicher Zusatznutzen ergäbe sich darüber hinaus auch aus den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens (53).

Objektive Ansprechrate

Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrate als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC (47). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate (siehe unten) ist von immenser Bedeutung für Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheitssymptomen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. Die Bedeutung des Tumorsprechens aus Patientensicht wurde beispielsweise in einer Studie von Cella et al. aus dem Jahr 2005 deutlich. In dieser Studie mit 216 Patienten, die mit dem EGFR TKI Gefitinib behandelt wurden, korrelierte eine Verbesserung der Symptome mit der objektiven Tumorantwort (54). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein Tumorsprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (55).

Der Endpunkt objektive Ansprechrates war der primäre Endpunkt in beiden pivotalen Studien und war definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien. Für den Endpunkt objektive Ansprechrates wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014, Wu 2010 und LUX-Lung 1 (Miller 2012) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen und zu Best Supportive Care möglich.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
Objektive Ansprechrates	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); p<0,001 Gesamt: RR (95%-KI): 2,917 (2,209; 3,853); p<0,001 Gesamt: RD (95%-KI): 0,434 (0,354; 0,515); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 6,613 (3,799; 11,511); p<0,001 2L: RR (95%-KI): 2,856 (2,040; 3,999); p<0,001 2L: RD (95%-KI): 0,435 (0,316; 0,554); p<0,001</p> <p><u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); p<0,001 ≥3L: RR (95%-KI): 22,336 (3,233; 154,317); p<0,001 ≥3L: RD (95%-KI): 0,628 (0,531; 0,724); p<0,001</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); p<0,001 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 2,04 (1,35; 3,08); p<0,001 adj. Gesamt: RD (95%-KI): 0,36 (0,20; 0,52); p<0,001 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); p<0,001 adj. 2L: RR (95%-KI): 2,12 (1,39; 3,24); p<0,001 adj. 2L: RD (95%-KI): 0,39 (0,21; 0,56); p<0,001</p>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>≥3L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, BSC: Best Supportive Care, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>		

In der AURAex- und AURA2-Studie wurden unter der Therapie mit Osimertinib insgesamt sehr hohe Tumoransprechrates von 61 bis 73% beobachtet. In Bezug auf die aggregierte Auswertung beider Studien (AURApool) betrug die objektive Ansprechrates für die Gesamtpopulation 66%. Ansprechrates in dieser Höhe sind bislang für Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC nach Versagen einer EGFR TKI-Behandlung nicht berichtet worden und stellen per se ein bemerkenswertes Ergebnis dar.

Im historischen Vergleich zeigte sich, dass ein Tumoransprechen bei Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger gemessen wurde (OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); $p < 0,001$). Im Vergleich zu Best Supportive Care profitierten auch Patienten, die in der Drittlinie oder späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, ebenfalls von einer signifikant erhöhten objektiven Ansprechrates (OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); $p < 0,001$) (41). Im adjustierten Vergleich der AURAex- und AURA2-Studie zu den Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie konnte gleichsam ein signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib sowohl für die Gesamtpopulation der Patienten (OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); $p < 0,001$) als auch für die Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); $p < 0,0001$) bestätigt werden (42).

Insbesondere unter Berücksichtigung der außergewöhnlich hohen Tumoransprechrates ergibt sich aus den dargestellten Vergleichen für den Endpunkt objektive Ansprechrates ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (Tabelle 4-6). Im Einklang mit den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechen die beobachteten Effekte ebenfalls einem erheblichen Zusatznutzen (53).

Krankheitskontrollrate

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Tumoransprechen oder einem stabilen Krankheitszustand (gemäß RECIST-Kriterien). Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015 und Tseng 2014 herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen möglich. Daten zum Einfluss von Best Supportive Care auf die Krankheitskontrollrate lagen nicht vor.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitskontrollrate	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); p<0,001 RR (95%-KI): 1,389 (1,211; 1,593); p<0,001 RD (95%-KI): 0,255 (0,157; 0,352); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,185 (2,464; 10,912); p<0,001 2L: RR (95%-KI): 1,405 (1,186; 1,665); p<0,001 2L: RD (95%-KI): 0,260 (0,135; 0,385); p<0,001</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); p=0,002 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 1,24 (1,04; 1,47); p=0,015 adj. Gesamt: RD (95%-KI): 0,18 (0,05; 0,31); p=0,008 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); p=0,005 adj. 2L: RR (95%-KI): 1,27 (1,05; 1,53); p=0,012 adj. 2L: RD (95%-KI): 0,20 (0,05; 0,35); p=0,009</p>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>		

Aus den Ergebnissen der AURA-Studien geht hervor, dass bei neun von zehn Patienten das Tumorwachstum unter der Therapie mit Osimertinib kontrolliert werden konnte. Auch diese Beobachtung ist bemerkenswert, da eine derartige Kontrolle des Tumorwachstums für Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC in dieser lebensbedrohlichen Situation nach Versagen einer EGFR TKI-Behandlung noch nicht berichtet worden ist.

Aus den Ergebnissen des historischen Vergleiches geht hervor, dass die Behandlung mit Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie zu einer signifikant gesteigerten Krankheitskontrollrate führt (OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); $p<0,001$) (41). Im adjustierten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Krankheitskontrollrate ein signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib für die Patienten aus der Gesamtpopulation (OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); $p=0,002$). Für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib beobachtet (OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); $p=0,005$) (42).

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate lässt sich daher ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-7), welcher sich in gleichem Ausmaß auch aus den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens ableiten ließe (53).

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) herangezogen. Daten zum Einfluss einer Chemotherapie oder Best Supportive Care im vorliegenden Anwendungsgebiet lagen nicht vor. Daher wurden die Daten aus der AURAex- und AURA2-Studie jeweils deskriptiv dargestellt. In beiden Studien wurde die Symptomatik mithilfe des validierten Fragebogens QLQ-LC13 erfasst.

Es zeigte sich, dass in beiden Studien etwa 25-40% der Patienten bereits nach sechs Wochen, zum Teil sogar zwei Wochen nach Behandlungsbeginn, von einer verbesserten Symptomatik berichteten. Dies traf insbesondere auf die Lungenkrebs-assoziierten Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen (in der Brust, in den Armen/Schultern, in anderen Körperteilen) zu. Bei weiteren 40-65% der Patienten wurde eine gleichbleibende Symptomatik dokumentiert. Insgesamt wurde somit bei ca. 90% der Patienten durch die Behandlung mit Osimertinib eine effektive und bislang über einen Zeitraum von über einem halben Jahr anhaltende Symptomkontrolle erreicht.

Die Linderung von krankheitsassoziierten Symptomen ist für Patienten direkt erfahrbar und ein besonders wichtiges Therapieziel. Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Symptomkontrolle, wie sie in den AURA-Studien berichtet wurde, ist für Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC in dieser besonders schweren Krankheits-situation, in der es bis zur Zulassung von Osimertinib keine zielgerichtete Therapieoption mehr gab, bislang nicht beschrieben worden. Trotz fehlender Vergleichsdaten ist die Linderung patientenberichteter schwerwiegender Krankheitssymptome unter einer Therapie mit Osimertinib klar sichtbar und für die Patienten direkt erfahrbar. Die vorgelegten Ergebnisse werden daher **als Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** interpretiert.

Ausmaß des Zusatznutzens für die Nutzendimension Morbidität

Im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist festzuhalten, dass Patienten in der vorliegenden Krankheitssituation unter einer Behandlung mit Osimertinib zunächst von beeindruckend hohen Ansprech- und Krankheitskontrollraten profitierten. Bei gut zwei Dritteln der Patienten wurde eine objektive Verkleinerung der Tumoraläsionen erzielt. Dabei ist anzumerken, dass in den AURA-Studien das Tumoransprechen entsprechend der RECIST-Kriterien für einarmige Studien nach vier Wochen bestätigt werden musste. Insgesamt wurde die Tumormasse bei neun von zehn Patienten effektiv kontrolliert und somit ein Fortschreiten der Erkrankung unterbunden. In diesem Zusammenhang spielt auch das in den AURA-Studien beobachtete verlängerte progressionsfreie Überleben für den einzelnen Patienten eine herausragende Rolle. Die in dieser Nutzenbewertung zusätzlich vorgelegten Assoziationsanalysen für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben haben eindeutig gezeigt, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten aus den Studien AURAex, AURA2 mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden ist. In der aggregierten Patientenpopulation (AURApool) erhöhte sich das Risiko zu versterben nach einem Progress 15-fach.

Diese Analyse belegt daher eindeutig, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien ein klinisch bedeutsames Ereignis mit einer klaren Patientenrelevanz darstellt.

Eine vergleichbar effektive Tumorkontrolle, wie sie unter der Behandlung mit Osimertinib erreicht wurde, wurde bislang bei Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC unter einer Chemotherapie nicht berichtet. Die Bedeutung einer derartigen Tumorkontrolle geht auch aus der Studie von Cella et al. hervor, in der eine objektive Tumorantwort bei Patienten mit NSCLC unter der Therapie mit einem EGFR TKI mit einer Verbesserung der Symptome korrelierte (54). Auf der Basis patientenberichteter Ergebnisse zeigte sich in den beiden AURA-Studien, dass ein Großteil der Patienten von einer schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome profitierte.

Sowohl im historischen als auch im adjustierten Vergleich war diese bemerkenswerte Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie deutlich überlegen. Aus dem historischen Vergleich ging außerdem hervor, dass auch Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommt und die stattdessen Best Supportive Care erhalten, in besonderem Maße von einer Behandlung mit Osimertinib profitieren.

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lassen sich die beobachteten Effekte als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung, welche mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome einhergeht, beziffern. In Bezug auf die Nutzendimension Morbidität ergibt sich daher **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten aus den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002) und IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu einer Chemotherapie möglich. Daten zur Lebensqualität von Patienten, die in der vorliegenden Krankheitskonstellation Best Supportive Care erhielten, lagen nicht vor.

EORTC QLQ-C30

In der AURAx- und AURA2-Studie wurde die Lebensqualität vor allem anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Da keine Vergleichsstudien identifiziert werden konnten, in denen die Lebensqualität mit diesem Fragebogen erhoben wurde, wurden die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse aus diesem Fragebogen belegen, dass mehr als 80% der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib von einer mindestens gleichbleibenden Lebensqualität profitierten. Bis zu 40% der Patienten berichteten nach sechs Wochen sogar von einer Verbesserung. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch über einen Zeitraum von mehr als einem halben Jahr erzielt, sodass die Behandlung mit Osimertinib nicht nur zu einer schnell einsetzenden sondern auch zu einer anhaltenden Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität führt.

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität ist für Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC nach Versagen einer EGFR TKI-Behandlung in dieser besonders schweren Krankheitskonstellation bislang nicht beschrieben worden. Die vorgelegten Ergebnisse werden daher als **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** interpretiert.

EQ-5D

In der AURA2-Studie wurde zusätzlich der generische Fragebogen EQ-5D (-5L) eingesetzt. In der IMPRESS-Studie wurde zur Erhebung der Lebensqualität der EQ-5D (-3L) verwendet. Da die Ergebnisse beider EQ-5D-Versionen ineinander transformiert werden können (56), war ein Vergleich einer Behandlung mit Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie möglich. In der AURAex-Studie wurde der EQ-5D nicht eingesetzt.

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst durch den Fragebogen EQ-5D

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D-VAS zu Woche 6	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), p=0,041 2L: MWD (95%-KI): 8,40 (0,38; 16,42); p=0,040 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 3,7 (-2,2; 9,6); p=0,215 adj. 2L: MWD (95%-KI): 4,5 (-92,8; 101,8); p=0,926	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-VAS zu Woche 24	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 7,90 (0,49; 15,31), p=0,037 2L: MWD (95%-KI): 14,10 (5,02; 23,18); p=0,002 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): -3,6 (-12,3; 5,2); p=0,421 adj. 2L: MWD (95%-KI): -1,5 (-84,1; 81,1); p=0,971	
EQ-5D-Utility Index zu Woche 6	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); p=0,006 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,100 (0,003; 0,197); p=0,043	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-Utility Index zu Woche 24	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,007 (-0,121; 0,135); p=0,917 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,058 (0,026; 0,090); p<0,001	
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, VAS: Visuelle Analogskala vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>		

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der EQ-5D-VAS konnten im historischen Vergleich zu einer Chemotherapie bereits zu Woche 6 und auch noch zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib für die Gesamtpatientenpopulation (Gesamt: Woche 6 MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), $p=0,041$; Gesamt: Woche 24 MWD (95%-KI): 7,90 (0,49; 15,31), $p=0,037$) und für die Zweitlinienkohorte (2L: Woche 6 MWD (95%-KI): MWD (95%-KI): 8,40 (0,38; 16,42); $p=0,040$; 2L: Woche 24 MWD (95%-KI): 14,10 (5,02; 23,18); $p=0,002$) beobachtet werden. Im adjustierten Vergleich wurden hinsichtlich der EQ-5D-VAS keine signifikanten Unterschiede ermittelt (41, 42). Aus diesem Grund ergibt sich für die EQ-5D-VAS **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (Tabelle 4-8).

Im adjustierten Vergleich zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im EQ-5D-Utility Index bereits zu Woche 6 (Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); $p=0,006$; 2L: MWD (95%-KI): 0,100 (0,003; 0,197); $p=0,043$) und auch zu späteren Zeitpunkten, wie z.B. zu Woche 24 (2L: MWD (95%-KI): 0,058 (0,026; 0,090); $p<0,001$) (41, 42). Aus den Ergebnissen EQ-5D-Utility Index lässt sich **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten** (Tabelle 4-8).

Ausmaß des Zusatznutzens für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse aus den Fragebögen EQ-5D und QLQ-C30 zeigen, dass unter der Behandlung mit Osimertinib insgesamt eine rasche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer Vielzahl von Patienten erreicht wurde. Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib im adjustierten Vergleich beobachtet werden. Diese Beobachtung steht nicht nur im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome, sondern unterstreicht auch die nachfolgend präsentierten Ergebnisse zur Verträglichkeit von Osimertinib. Auf Grundlage aller vorgelegten Ergebnisse zur patientenberichteten Lebensqualität lassen sich derzeit jedoch noch keine quantitativen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Lebensqualität **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002) und IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu einer Chemotherapie möglich. Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die in der vorliegenden Krankheitskonstellation Best Supportive Care erhielten, lagen nicht vor.

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,617 (0,133; 2,852); p=0,536 Gesamt: RR (95%-KI): 0,991 (0,965; 1,017); p=0,482 Gesamt: RD (95%-KI): -0,009 (-0,040; 0,021); p=0,557 2L: OR (95%-KI): 0,481 (0,087; 2,672); p=0,403 2L: RR (95%-KI): 0,984 (0,948; 1,021); p=0,395 2L: RD (95%-KI): -0,016 (-0,060; 0,028); p=0,481</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,61 (0,06; 6,23); p=0,676 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 0,99 (0,94; 1,03); p=0,621 adj. Gesamt: RD (95%-KI): -0,01 (-0,06; 0,03); p=0,626 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,610 (0,443; 0,841); p=0,0039 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,55 (0,03; 9,02); p=0,673 adj. 2L: RR (95%-KI): 0,99 (0,93; 1,05); p=0,670 adj. 2L: RD (95%-KI): -0,01 (-0,07; 0,04); p=0,672 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,618 (0,419; 0,912); p=0,0174</p>	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,940 (0,581; 1,522); p=0,801 Gesamt: RR (95%-KI): 0,952 (0,651; 1,393); p=0,800 Gesamt: RD (95%-KI): -0,010 (-0,095; 0,075); p=0,814 2L: OR (95%-KI): 0,682 (0,362; 1,284); p=0,236 2L: RR (95%-KI): 0,731 (0,435; 1,229); p=0,237 2L: RD (95%-KI): -0,057 (-0,158; 0,044); p=0,269</p> <p><u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,80 (0,33; 1,95); p=0,621 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 0,83 (0,41; 1,70); p=0,613 adj. Gesamt: RD (95%-KI): NC adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,653 (0,296; 1,440); p=0,3123 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,51 (0,18; 1,51); p=0,226 adj. 2L: RR (95%-KI): 0,59 (0,25; 1,38); p=0,221 adj. 2L: RD (95%-KI): NC adj. 2L: HR (95%-KI): 0,470 (0,181; 1,219); p=0,1334</p>	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	<p><u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,543 (0,267; 1,104); p=0,092 Gesamt: RR (95%-KI): 0,568 (0,296; 1,090); p=0,089 Gesamt: RD (95%-KI): -0,043 (-0,103; 0,018); p=0,168 2L: OR (95%-KI): 0,369 (0,128; 1,067); p=0,066 2L: RR (95%-KI): 0,394 (0,144; 1,072); p=0,068 2L: RD (95%-KI): -0,060 (-0,128; 0,009); p=0,087</p>	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,56 (0,13; 2,33); p=0,423 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 0,58 (0,15; 2,20); p=0,425 adj. Gesamt: RD (95%-KI): NC adj. Gesamt: HR (95%-KI): NC adj. 2L: OR (95%-KI): NC adj. 2L: RR (95%-KI): NC adj. 2L: RD (95%-KI): NC adj. 2L: HR (95%-KI): NC	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); p=0,009 RR (95%-KI): 0,707 (0,550; 0,908); p=0,007 RD (95%-KI): -0,122 (-0,222; -0,022); p=0,017 2L: OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); p<0,001 2L: RR (95%-KI): 0,521 (0,354; 0,766); p<0,001 2L: RD (95%-KI): -0,200 (-0,317; 0,082); p<0,001 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); p=0,054 adj. Gesamt: RR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); p=0,024 adj. Gesamt: RD (95%-KI): -0,14 (-0,29; 0,02); p=0,079 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); p=0,0065 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); p=0,004 adj. 2L: RR (95%-KI): 0,42 (0,25; 0,72); p=0,001 adj. 2L: RD (95%-KI): NC adj. 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); p=0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenanzahl</i>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit ^a	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Juckreiz, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Verstopfung, Asthenie, Fieber sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i> 2L: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Verstopfung, Asthenie, Fieber sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a: Die Aussage zum Zusatznutzen wurde nur für die Kategorie getroffen und beruht auf einer quantitativen und qualitativen Abwägung der Preferred Terms.</p> <p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie</p> <p><i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus den jeweiligen Zweitlinienkohorten der AURAex- und AURA2-Studie</p> <p><i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten</p> <p><i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten</p> <p>2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NC: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>		

Hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlitten, zeigten sich sowohl im historischen Vergleich als auch im adjustierten Vergleich keine Unterschiede. Für den Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, wurde ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib im historischen Vergleich beobachtet (41, 42). Für alle drei Kategorien lässt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** ableiten.

Für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im historischen Vergleich sowohl für die Gesamtpatientenpopulation (OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); $p=0,009$) als auch für Patienten der Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); $p<0,001$) ermittelt. Im adjustierten Vergleich lag für die gesamte Patientenpopulation ein numerischer Vorteil (OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); $p=0,054$) und für Patienten in der Zweitlinienkohorte ein statistisch signifikanter Vorteil (OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); $p=0,004$) zugunsten von Osimertinib vor. Hervorzuheben ist, dass insbesondere im Hinblick auf das zeitliche Auftreten unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 im adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet wurde (Gesamt: HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); $p=0,0065$; 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); $p=0,0004$) (41, 42). Somit lässt sich für Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten, welcher sich vor allem für die Zweitlinienkohorte auch aus der statistischen Rationale des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzen ableiten ließe (53).

Auf der Ebene einzelner Preferred Terms wurden zunächst unerwünschte Ereignisse untersucht, die bei mehr als 5% der Patienten mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftraten. In der AURAex- und der AURA2-Studie traf dieses Kriterium auf keinen Preferred Term zu. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde dieses Kriterium für zwei Preferred Terms (*Neutropenie* und *Neutrophilenanzahl verringert*) erfüllt. Die Ereignisraten für diese beiden unerwünschten Ereignisse lagen unter der Behandlung mit Osimertinib etwa bei 1 bis 2% und waren damit niedriger als unter einer Chemotherapie (etwa 6 bis 8%). Im adjustierten Vergleich wurde für beide unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter

Vorteil zugunsten von Osimertinib dokumentiert (42). Diese beobachteten Effekte werden als eine klinisch bedeutsame Vermeidung von Patienten belastenden unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 interpretiert. Daher ergibt sich für diese Kategorie **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, unter anderem auch im Einklang mit der Methodik des IQWiG (53).

Für einzelne unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Preferred Term (Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$) wurden quantitative Analysen im historischen Vergleich durchgeführt. Die unerwünschten Ereignisse *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie*, *Stomatitis* und *trockene Haut* traten zwar verstärkt auf, wiesen jedoch zum überwiegenden Teil einen geringen bis moderaten Schweregrad von 1 oder 2 auf. Ferner sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant (mindestens $p < 0.05$) weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf, sodass die Patienten insgesamt in deutlich geringerem Maße durch Nebenwirkungen zusätzlich belastet werden (41). Aus der Gesamtschau aller unerwünschten Ereignisse, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten, lässt sich somit **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-9).

Ausmaß des Zusatznutzens für die Nutzendimension Sicherheit

Die Ergebnisse zum zeitlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich zeigen, dass alle Patienten unabhängig von der Behandlung kurz nach Behandlungsbeginn ein erstes unerwünschtes Ereignis erfahren. Diese Beobachtung unterstreicht die besondere Krankheitsschwere, in der sich diese schwerkranken onkologischen Patienten befinden, und zeigt den Bedarf an gut verträglichen Therapieoptionen, die die Patienten nicht zusätzlich belasten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem historischen Vergleich ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer mit Osimertinib deutlich länger war als die Behandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (AURAex: 249,6 Tage; AURA2: 252,2 Tage; IMPRESS: 161,5 Tage). Somit ist ein Vergleich naiver Proportionen im historischen Vergleich zuungunsten von Osimertinib verzerrt und als konservativ zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es umso bemerkenswerter, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, im Vergleich zur Chemotherapie nicht erhöht war. Für die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde im historischen Vergleich sogar ein numerischer Unterschied zugunsten von Osimertinib beobachtet ($p=0,092$). Die Verträglichkeit von Osimertinib kommt vor allem dadurch zum Ausdruck, dass die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Schweregrad ≥ 3) sowohl im historischen Vergleich als auch im adjustierten Vergleich signifikant niedriger war als bei einer Chemotherapie. Diese Beobachtung gilt insbesondere für die Patienten der Zweitlinienkohorte, wobei sich ebenfalls klare und zum Teil statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpatientenpopulation, in der sich viele Patienten in späteren Therapielinien

befanden, zeigten. Auch im Hinblick auf das zeitliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurden im adjustierten Vergleich signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib ermittelt. Zudem trat in den beiden AURA-Studien kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 bei mehr als 5% der Patienten auf. Derartige unerwünschte Ereignisse wurden nur unter der Behandlung mit einer Chemotherapie dokumentiert. Die vorgelegten Ergebnisse belegen daher, dass eine Osimertinib-Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen verbunden ist. Einzelne unerwünschte Ereignisse wie z.B. *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie* und *trockene Haut* traten zwar verstärkt auf, wiesen jedoch zum überwiegenden Teil einen geringen bis moderaten Schweregrad von 1 oder 2 auf. Ferner sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf, sodass die Patienten insgesamt in geringerem Maße durch Nebenwirkungen zusätzlich belastet werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Subgruppenanalysen

In diesem Modul werden sowohl deskriptive Subgruppendaten aus der AURAex- und AURA2-Studie als auch vergleichende Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich vorgelegt.

In der AURAex- und AURA2-Studie lag die objektive Ansprechrate über alle untersuchten Subgruppen hinweg zwischen 58,9% und 71,4%. Einzelne Unterschiede wurden vor allem für die Subgruppen *EGFR-Mutationsstatus* (Exon 19 Del. vs. L858R) und *Ethnie* (asiatisch vs. nicht asiatisch) beobachtet. Die objektive Ansprechrate war für Patienten mit Exon 19 Del. und für asiatische Patienten jeweils höher. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit, sofern sie in den einzelnen Subgruppen auf Basis des Datenschnittes vom 01.05.2015 bereits bestimmt werden konnte, lag über beide Studien hinweg subgruppenübergreifend bei 7,2 bis 9,7 Monaten. Ein potenziell relevanter Unterschied wurde lediglich für die Subgruppe *Gehirnmetastasen zu Studienbeginn* (ja vs. nein) zugunsten von Patienten, die zu Studienbeginn keine Gehirnmetastasen aufwiesen, beobachtet.

Die Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich zeigten, dass eine Modifikation des Behandlungseffektes insbesondere durch den *EGFR-Mutationsstatus* (Exon 19 Del. vs. L858R) sowie durch die *Ethnie* (Asiatisch vs. nicht asiatisch) und die *Region* (Asien vs. Europa/Rest der Welt) nicht ausgeschlossen werden kann. Auch ein potenzieller Einfluss des *Geschlechtes* (männlich vs. weiblich), des *Alters* (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) und des *WHO Performance Status* (0 vs. 1) der Patienten sowie des Vorliegens von *Gehirnmetastasen zu Studienbeginn* (ja vs. nein) kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen gering ist. Ferner stellen die gezeigten Post-hoc-Subgruppenanalysen keine formale Überprüfung einer These dar und sind somit grundsätzlich mit einer methodischen Unsicherheit behaftet (42).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorgelegten Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen, dass Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während oder nach einer Therapie mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen eine T790M-Mutation nachgewiesen wurde, deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber einer Chemotherapie besitzt. Auch für Patienten, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, wurden erhebliche Vorteile gegenüber Best Supportive Care dargestellt.

Tabelle 4-10: Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib

Nutzendimension	Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib
<u>Mortalität:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<u>Morbidität:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
<u>Lebensqualität:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<u>Sicherheit:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	

Vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere ist die Wirksamkeit von Osimertinib, die in den beiden zulassungsbegründenden Interventionsstudien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) beobachtet wurde, außergewöhnlich hoch. Die objektive Ansprechrates betrug in beiden Studien für alle Patientenkollektive nach Einschätzung eines BICR zwischen 61 und 73%. Darüber hinaus konnte bei insgesamt 90% der Patienten das Fortschreiten der Erkrankung unterbunden werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag für alle Patienten der AURApool bei 9,7 Monaten. Derartige Ergebnisse sind für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten mit einem T790M-mutations-

positiven NSCLC unter einer Chemotherapie bislang nicht berichtet worden. Entsprechend waren diese Wirksamkeitsdaten im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes aber auch im Vergleich zu Best Supportive Care deutlich überlegen. Die vorgelegten Vergleiche belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Osimertinib zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die effektive Kontrolle der Tumorlast führt, die für Patienten durch die Linderung von Krankheitssymptomen direkt spürbar ist. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass ein Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (55). Eine vergleichbare Assoziation ging auch aus den zusätzlichen Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben hervor. In den Studien AURAex und AURA2 war eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien mit einem 15-fach erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden. Auch wenn basierend auf den derzeit verfügbaren Daten im adjustierten Vergleich keine Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet wurden, konnte im historischen Vergleich unter Einbezug einer größeren Vergleichspopulation ein numerischer Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, ermittelt werden. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes (01.05.2015) erst etwas mehr als 10% der Patienten in den AURA-Studien verstorben waren und somit auch noch kein medianes Gesamtüberleben bestimmt werden konnte. Zum jetzigen Zeitpunkt kann der beobachtete Überlebensvorteil bereits als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer interpretiert werden.

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (7, 57). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien IIIb und IV leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten und Schmerzen (58). Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind (z.B. lebensbedrohliche Diagnose sowie radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang), werden die Patienten durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich emotional stark belastet (7). In der AURAex- und der AURA2-Studie berichtete ein erheblicher Teil der Patienten (etwa 25 bis 40%) bereits nach wenigen Wochen von einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome, welche über den bislang verfolgten Zeitraum von 42 Wochen anhielt. Insgesamt wurde sogar bei ca. 90% der Patienten eine Symptomkontrolle erreicht. Somit geht die in den AURA-Studien beobachtete Tumorkontrolle mit einer deutlichen Verringerung schwerwiegender Symptome einher. Eine derartige Symptomkontrolle war mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheitssituation bislang nicht möglich.

In einer Studie mit über 1.700 onkologischen Patienten in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Patienten insbesondere Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung haben (59). Entsprechend ist bei Patienten mit NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen

Lebensqualität assoziiert (50-52). Die Ergebnisse aus den Fragebögen EQ-5D und EORTC QLQ-C30 zeigen insgesamt eine schnell eintretende Verbesserung der Lebensqualität bei einer Vielzahl von Patienten. Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Diese Beobachtung steht nicht nur im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome, sondern unterstreicht auch die im Folgenden diskutierte gute Verträglichkeit von Osimertinib.

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR TKI-Behandlung zumeist eine Chemotherapie. Chemotherapien verursachen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathien und/oder hämatologische Zytopenien (20-30). Es ist davon auszugehen, dass derartige Nebenwirkungen den einzelnen Patienten zusätzlich belasten und somit die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die Verträglichkeit von Osimertinib kommt vor allem dadurch zum Ausdruck, dass die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Schweregrad ≥ 3) in den vorgelegten Vergleichen signifikant niedriger war als bei einer Chemotherapie. Diese Beobachtung gilt insbesondere für die Patienten der Zweitlinienkohorte, wobei sich ebenfalls klare und zum Teil statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpatientenpopulation, in der sich viele Patienten in späteren Therapielinien befanden, zeigten. Auch im Hinblick auf das zeitliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurden im adjustierten Vergleich signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib ermittelt. Zudem trat in den beiden AURA-Studien kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 bei mehr als 5% der Patienten auf. Derartige unerwünschte Ereignisse wurden nur unter der Behandlung mit einer Chemotherapie dokumentiert. Die vorgelegten Ergebnisse belegen daher, dass eine Osimertinib-Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen verbunden ist. Einzelne unerwünschte Ereignisse wie z.B. *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie* und *trockene Haut* traten zwar verstärkt auf, wiesen jedoch zum überwiegenden Teil einen geringen bis moderaten Schweregrad von 1 oder 2 auf. Ferner sind diese Nebenwirkungen gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf. Die beobachteten Unterschiede können in der Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse als eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen angesehen werden.

Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und gegenüber Best Supportive Care (Tabelle 4-10).

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).

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.

Nachfolgend werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und im Vergleich zu Best Supportive Care (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Zur Beantwortung der Fragestellung werden Daten aus den einarmigen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002), aus den randomisierten vergleichenden Studien IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013) und Halmos 2015, sowie aus weiteren Vergleichsstudien (Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 und Wu 2010) herangezogen. Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus den Studien mit Osimertinib sowohl in Form eines adjustierten Vergleichs als auch in Form eines historischen Vergleichs den Ergebnissen aus den anderen Studien gegenübergestellt.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung getrennt nach den unterschiedlichen systematischen Recherchen tabellarisch aufgeführt (Tabelle 4-11).

1. Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
3. Suche nach weiteren Untersuchungen mit den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT)

Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR T790M-Mutation, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Osimertinib in Tablettenform	Abweichende Intervention
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) • Best Supportive Care 	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte	Nicht anwendbar
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; Nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR T790M-Mutation, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben	Abweichende Studienpopulation
Intervention	Osimertinib in Tablettenform	Abweichende Intervention
Vergleichstherapie	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Endpunkte	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte	Nicht anwendbar
Studientyp	Interventionelle und nicht interventionelle Studien	Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
3. Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT		
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-Mutation, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben; Studienpopulation besteht mindestens zu 80% aus Patienten mit einem ECOG Performance Status von ≤ 1	Abweichende Studienpopulation
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) • Best Supportive Care 	Abweichende Intervention
Vergleichstherapie	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Endpunkte	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte	Nicht anwendbar
Studientyp	Interventionelle und nicht interventionelle Studien	Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar
Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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.

In dieser Nutzenbewertung wurden zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen folgende systematische bibliografische Literaturrecherchen am 16.12.2015 durchgeführt:

1. Bibliografische Literaturrecherche zur Evidenz für Osimertinib (RCT und weitere Untersuchungen)
2. Bibliografische Literaturrecherche zur Evidenz für die vom G-BA benannten zVT

Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurden auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt. Die Suchen auf den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

1. Bibliografische Literaturrecherche zur Evidenz für Osimertinib

Die Literaturrecherche zur Evidenz für Osimertinib war so konzipiert, dass sowohl RCT als auch weitere Untersuchungen mit Osimertinib identifiziert werden konnten. Um ein vollständiges Abbild der klinisch relevanten Evidenz zu erhalten, wurde bei dieser Recherche lediglich auf die Indikation, Intervention und den Studientyp eingeschränkt.

Die Suchstrategie war zunächst für jede Datenbank in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Für *MEDLINE* und *EMBASE* erfolgte darüber hinaus entweder eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) unter der Verwendung des in der Verfo empfohlenen Wong-Filter (60) oder eine generelle Einschränkung auf „klinische Studien“ (interventionelle und nicht interventionelle Studien). Mit Hilfe einer AND-Verknüpfung zwischen Indikation/Intervention und dem jeweiligen Studientyp wurden somit Primärpublikationen für RCT und weitere Untersuchungen getrennt voneinander identifiziert. Diese Unterscheidung war in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* nicht möglich. Die in dieser Datenbank gefundenen Einträge wurden daher für beide Kategorien verwendet. Die Suchstrategien für die Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

2. Bibliografische Literaturrecherche zur Evidenz für die vom G-BA benannten zVT

Der allgemeinen Suchstrategie (Abbildung 4-1) zur Ermittlung der Evidenz für die vom G-BA benannten zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care) liegen die nachfolgenden Überlegungen zugrunde.

In diesem Teilanwendungsgebiet kommen für die Behandlung mit Osimertinib nur Patienten infrage, welche zuvor bereits eine Behandlung mit einem anderen EGFR TKI erhalten und im Laufe der Therapie eine TKI-Resistenz entwickelt haben. Das heißt, dass der Einsatz von Osimertinib in diesem Anwendungsgebiet implizit die Kenntnis von aktivierenden EGFR-Mutationen voraussetzt. Diese Grundannahme wurde bei der Entwicklung der Suchstrategie berücksichtigt, in dem neben einer Einschränkung auf die Indikation (NSCLC; Schritt 1) und den Studientyp („klinische Studien“; Schritt 2) auch eine Einschränkung auf das Vorhandensein des Begriffs „Epidermal Growth Factor Receptor“ und entsprechender Synonyme/Abkürzungen im „Title“ oder „Abstract“ erfolgte. Um die Sensitivität der Recherche dennoch nicht zu gefährden, wurden die Begriffe Afatinib, Erlotinib und Gefitinib durch eine *OR*-Verknüpfung mit dieser Einschränkung verbunden (Schritt 3). Diese drei EGFR TKI sind derzeit in Deutschland zur Behandlung von Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation zugelassen und können daher als Vortherapie verwendet werden. Die Kombination (Schritt 4) der drei Einschränkungen (Schritte 1-3) wurde schließlich mit beiden zVT durch eine *AND*-Verknüpfung verbunden (Schritt 5a, b). Die auf Basis dieser Suchstrategie durchgeführte bibliografische Literaturrecherche bildete die Grundlage für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der vom G-BA benannten zVT. Eine Einschränkung auf bestimmte Studientypen erfolgte nicht. Die entsprechenden Suchprofile sind für alle drei Datenbanken getrennt in Anhang 4-A dokumentiert.

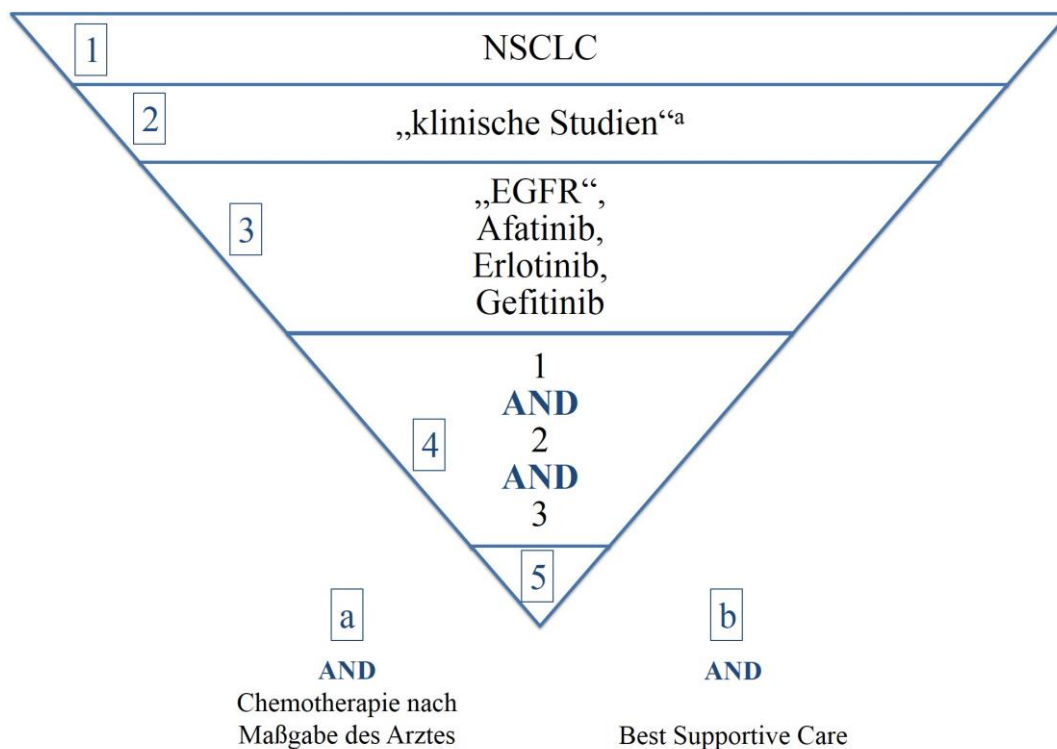


Abbildung 4-1: Suchstrategie zur Recherche der Evidenz für die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien

a: Interventionelle und nicht interventionelle Studien

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden zur Identifizierung relevanter Studien folgende Studienregistersuchen am 16.12.2015 durchgeführt:

1. Suche nach Studien zu Osimertinib
2. Suche nach Studien zu den vom G-BA benannten zVT

Für die Identifikation relevanter Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

1. Studienregisterabfrage zur Suche nach Studien mit Osimertinib

Da eine systematische Suche in den Studienregistern nicht möglich ist, wurde in allen Studienregistern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „AZD9291“, „Osimertinib“ und „Tagrisso“ gesucht. Folgende Rubriken wurden dabei in den einzelnen Registern berücksichtigt:

- *clinicaltrials.gov*: „Search Terms“
- *clinicaltrialsregister.eu*: keine gesonderte Rubrik
- ICTRP: „Title“
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: „Title“, „Active Substance“, „Product Name/Code“ und „Textfelder“

Die Studienregisterabfrage diente zur Identifikation von RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Die Unterscheidung zwischen den beiden Evidenzklassen erfolgte post-hoc durch manuelle Sichtung der jeweiligen Studienregistereinträge. Sämtliche Suchprofile zur Suche nach Studien mit Osimertinib sind in Anhang 4-B hinterlegt.

2. Studienregisterabfrage zur Suche nach Studien mit zVT

Da eine systematische Suche in den Studienregistern nicht möglich ist, wurde zur Identifizierung relevanter Studien mit der vom G-BA benannten zVT für alle Studienregister ein individuelles Suchprofil entwickelt, welches die Erkrankung in Kombination mit dem EGFR-Mutationsstatus berücksichtigt. Folgende Begriffe wurden dabei verwendet:

- Erkrankung: „Non Small Cell Lung Cancer“; „NSCLC“; „Carcinoma Non Small Cell Lung“
- EGFR-Mutationsstatus: „Epidermal Growth Factor Receptor“; „EGFR“; „HER1“; „ErbB1“

Nachfolgend wird die Methodik der Studienregisterabfrage für jedes Studienregister separat dargestellt. Die einzelnen Suchprofile sind detailliert in Anhang 4-B hinterlegt.

clinicaltrials.gov

Für die Studienregistersuche wurden unter der Rubrik „Search Terms“ sämtliche Begriffe zur Erkrankung mit einer *OR*-Verknüpfung verbunden. Zeitgleich wurden unter der Rubrik „Conditions“ alle Begriffe zum EGFR-Mutationsstatus mit einer *OR*-Verknüpfung vereint.

clinicaltrialsregister.eu

Für die Suche nach Studien in diesem Studienregister wurde mithilfe von *AND*- und *OR*-Konnektoren ein Term entwickelt, welcher sämtliche genannten Begriffe zur Krankheit und zum EGFR-Mutationsstatus enthält. Dieser Term wurde ohne weitere Einschränkung in die Suchmaske des Suchportals eingetragen.

ICTRP

Ein langer Suchterm kann für dieses Studienregister aufgrund der Verwendungsmöglichkeiten von *AND*- und *OR*-Konnektoren nicht entwickelt werden. Daher wurden in einem ersten Schritt mithilfe verschiedener Testsuchen die Begriffe zur Erkrankung und zum EGFR-Mutationsstatus auf mögliche Redundanzen geprüft. Dabei stellte sich heraus, dass die Verwendung der Begriffe „NSCLC“ und „Carcinoma Non Small Cell Lung“ sowie „Epidermal Growth Factor Receptor“ und „ErbB1“ ausreicht, um sämtliche Studien, die unter Verwendung aller o.g. Begriffe gefunden werden, zu identifizieren. Die jeweils verwendeten Begriffe zur Erkrankung und zum EGFR-Mutationsstatus wurden abschließend paarweise miteinander verknüpft.

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

In die Suchmaske dieses Studienregisters können maximal neun Suchbegriffe eingetragen werden. Für jeden Begriff muss ein einzelnes Suchfeld verwendet werden, und die einzelnen Suchfelder können durch *ODER*-/*UND*-Konnektoren verbunden werden. Um der maximalen Anzahl möglicher Suchbegriffe Rechnung zu tragen, wurden auch für dieses Studienregister zunächst einzelne Testsuchen durchgeführt, um mögliche Redundanzen aufzudecken. Es zeigte sich, dass die Verbindung der Begriffe „HER1“ und „ErbB1“ mit den Begriffen zur Erkrankung keine Treffer ergaben. Aus diesem Grund wurden abschließend zwei Einzelsuchen durchgeführt, bei denen die Begriffe zur Erkrankung zuerst mit einer *ODER*-Verknüpfung und dann mit einer *UND*-Verknüpfung mit den Begriffen „EGFR“ bzw. „Epidermal Growth Factor Receptor“ verbunden wurden. Die Ergebnisse der beiden Einzelsuchen wurden dann zusammengeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherchen identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-11 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In Bezug auf die verbliebenen Publikationen wurde in nachfolgenden Schritten zunächst die Zusammenfassung (Abstract) und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter über Ein- oder Ausschluss entschieden. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen. Die Listen der im Volltext ausgeschlossenen Studien sind getrennt nach unterschiedlichen Suchen und unter Angaben des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die Liste der im Rahmen der Registersuche gefundenen Datenbankeinträge wurde unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-11) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerter über Ein- oder Ausschluss entschieden. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Für alle anderen Studien wurde der jeweilige Datenbankeintrag auf den Webseiten der Studienregister manuell gesichtet und dann über Ein- und Ausschluss entschieden. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.2.3.1.4) eingeschlossen. Die Listen der ausgeschlossenen Studien sind getrennt nach unterschiedlichen Suchen und unter Angaben des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D hinterlegt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials randomisierter Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die IMPRESS-Studie (D791LC00001), die LUX-Lung 1-Studie sowie für die Studie von Halmos et al. 2015. Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Studienbericht sowie aus möglichen Vollpublikationen miteinander verglichen (15, 36-38). Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials von nicht randomisierten Studien wurde nicht vorgenommen, da bei diesen Studien grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden muss. Einzelne Aspekte, die die Aussagekraft der Daten beeinflussen könnten, wurden dennoch, sofern diese sinnvoll adressiert werden konnten, auf Studien- oder Endpunktebene, bewertet.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern, behandelnden Ärzten und dem Studienpersonal ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (z.B. in Bezug auf Alter, Geschlecht, Konstitution, Krankheitsstadium oder Begleiterkrankungen) bewertet. Darüber hinaus wurde beurteilt, in wieweit die zugrunde liegende Methodik und die Durchführung der Studie transparent und verständlich beschrieben wurden. Dazu zählten insbesondere auch Verweise auf Interimsanalysen oder mehrere Datenschnitte. Auch nachträgliche Änderungen der Methodik wurden kritisch begutachtet.

Ausgehend von der Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Eine Einstufung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse als unwahrscheinlich angesehen wurde, und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Datenanalyse (ITT-Prinzip), zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Das Verzerrungspotenzial wurde als „*niedrig*“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Vor dem Hintergrund des vorgelegten historischen und adjustierten Vergleiches ist eine detaillierte Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien inklusive der Bewertung des Verzerrungspotenzials randomisierter kontrollierter Studien sowie einzelner Verzerrungsaspekte nicht randomisierter Studien von nachrangiger Bedeutung. Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle.

Allgemeine Angaben zu verwendeten Standards

Die Standards und die Informationen (Items), welche der Darstellung der eingeschlossenen Studien zugrunde liegen, orientierten sich am jeweiligen Studientyp. Für die Beschreibung des Designs und der Methodik randomisierter kontrollierter Studien wurden die Items 2b bis 15 des CONSORT-Statements (32) herangezogen. Das Item 15 (Patientencharakteristika) wurde aufgrund der verschiedenen Patientenkollektive, die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegen, ebenfalls mit aufgenommen. Diese Vorgehensweise wurde verwendet, um das Design und die Methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001), der LUX-Lung 1-Studie und der Studie von Halmos et al. 2015 zu beschreiben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

Bei nicht randomisierten Interventionsstudien sowie bei retrospektiven Beobachtungsstudien wurden die Items 2 bis 15 des TREND-Statements verwendet (31). Entsprechend der verfügbaren Angaben in den Studienunterlagen oder den Vollpublikationen konnten ggf. nicht alle Items adressiert werden.

Sämtliche Studienbeschreibungen inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm sind in Anhang 4-E hinterlegt.

Vorgehen unter Verwendung des CONSORT-Statements

Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001) waren der Statistische Analyseplan, das Studienprotokoll, der Studienbericht, sowie eine Vollpublikation (15, 33-35). In Bezug auf die LUX-Lung 1-Studie lagen zwei Vollpublikationen vor (36, 37). Bezüglich der Studie von Halmos et al. wurden die Angaben einer Vollpublikation herangezogen (38).

Zunächst wurde überprüft, ob das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation mittels entsprechender Kriterien klar definiert waren (Item 2b-6). Um eine Bewertung der Studien bezüglich ihrer Aussagekraft zu ermöglichen, wurden die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung der beteiligten Personen und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden dargestellt (Item 7, 8-12). Die Darstellung der Ergebnisse wurde nach den Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Studienteilnehmer, zu relevanten Patientencharakteristika und zur grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Schließlich wurde überprüft, ob Studienabbrüche und eventuelle Therapiewechsel klar und transparent beschrieben waren (Item 13-15).

Vorgehen unter Verwendung des TREND-Statements

Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und AURA2-Studie (D5160C00002) waren der Statistische Analyseplan, das Studienprotokoll, sowie der Studienbericht (43, 44, 61-65). Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen retrospektiven Beobachtungsstudien beruhte auf den Angaben der Vollpublikationen (11-14, 16, 17, 45).

Initial wurde überprüft, in wieweit die Rationale der Studie und der wissenschaftliche Hintergrund verständlich beschrieben waren (Item 2). Bei der Bewertung des Methodenteils (Item 3-11) wurde die Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Interventionen, der Endpunkte, sowie des Stichprobenumfangs und der statistischen Analysen berücksichtigt. Schließlich wurden die Item 12-15 herangezogen, um Angaben zum Patientenfluss, zu den Patientencharakteristika und, sofern zutreffend, zur Gruppengleichheit zu beurteilen.

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.

Die AURA- (D5160C00001) und die AURA2-Studie (D5160C00002) sind die pivotalen Studien, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib zugrunde liegen. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase I-Teil und einem Phase II-Extensionsteil, welcher in dieser Nutzenbewertung als AURAex (D5160C00001, Ph II) bezeichnet wird. Die AURAex- und die AURA2-Studie sind in ihrem Design sehr ähnlich, sodass die Ergebnisse zu einigen Endpunkten aggregiert werden konnten. Die Patientencharakteristika dieser gemeinsamen Auswertung (AURApool) werden nachfolgend ebenfalls dargestellt.

Insgesamt beruht diese Nutzenbewertung auf den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002) und IMPRESS (D791LC00001) (15, 35, 43, 44) für die AstraZeneca der Sponsor war, sowie auf der LUX-Lung 1-Studie (36, 37) und den Studien von Goldberg et al. 2013 (11), Halmos et al. 2015 (38), Mariano et al. 2014 (12), Masuda et al. 2015 (13), Park et al. 2015 (45), Shukuya et al. 2015 (14), Tseng et al. 2014 (16) und Wu et al. 2010 (17).

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis der vorliegenden Studienberichte und Vollpublikationen dargestellt. Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung und zum Krankheitsstatus sowie zu vorangegangenen Therapien. Für die Vergleichsstudien werden darüber hinaus Angaben zur Studienmedikation bzw., im Falle von retrospektiven Studien, zur Behandlung aufgeführt.

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

Tabelle 4-12: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Patientencharakteristikum	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Demografische Angaben	<p>Alter (Jahre): Median (Min, Max)</p> <p>Altersgruppen (Jahre): N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 <p>Geschlecht: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich <p>Raucherstatus: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher <p>Ethnie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch • Andere • Nicht berichtet 	<p>Alter (Jahre): Median (Min, Max)</p> <p>Altersgruppen (Jahre): N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 <p>Geschlecht: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich <p>Raucherstatus: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher <p>Ethnie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner • Andere 	<p>Alter (Jahre): Median (Min, Max)</p> <p>Altersgruppen (Jahre): N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 <p>Geschlecht: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich <p>Raucherstatus: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher <p>Ethnie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner • Andere • Unbekannt 	<p>Alter (Jahre): Median (Min, Max)</p> <p>Altersgruppen (Jahre): N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • ≥65 Jahre <p>Geschlecht: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich <p>Raucherstatus: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher <p>Ethnie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch

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

Patientencharakteristikum	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Krankheitscharakteristika	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor) • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten <p>WHO Performance Status: N(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor) • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten <p>WHO Performance Status: N(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor) • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten <p>WHO Performance Status: N(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor)^a • T790M (Plasma)^a • Exon 19 Deletion: • L858R • L861Q • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Andere <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten <p>WHO Performance Status: N(%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • 4

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

Patientencharakteristikum	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>Histologischer Typ: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Adenosquamöses Karzinom • Andere <p>Gehirnmetastasen bei Einschluss vorhanden: N (%)</p>	<p>Histologischer Typ: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung • Adenosquamöses Karzinom • Andere <p>Gehirnmetastasen bei Einschluss vorhanden: N (%)</p>	<p>Histologischer Typ: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom: • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: • Adenosquamöses Karzinom • Andere <p>Gehirnmetastasen bei Einschluss vorhanden: N (%)</p>	<p>Histologischer Typ: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Adenosquamöses Karzinom • Großzellig • Karzinom der Lunge • Sarkomatoid • Nicht bestimmbar <p>Gehirnmetastasen bei Einschluss vorhanden: N (%)</p>
<p>Angaben zu vorangegangenen Therapien</p>	<p>Strahlentherapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein <p>Anzahl vorheriger Therapien: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5 	<p>Strahlentherapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein <p>Anzahl vorheriger Therapien: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5 	<p>Strahlentherapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein <p>Anzahl vorheriger Therapien: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5 	<p>Strahlentherapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein <p>Keine Angaben</p>

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

Patientencharakteristikum	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>Nicht berichtet</p> <p>Letzte Therapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage ○ ≥30 Tage • Kein EGFR TKI <p>Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate • ≥6 Monate <p>EGFR TKI: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere 	<p>Nicht berichtet</p> <p>Letzte Therapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage ○ ≥30 Tage • Kein EGFR TKI <p>Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate • ≥6 Monate <p>EGFR TKI: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere 	<p>Nicht berichtet</p> <p>Letzte Therapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage ○ ≥30 Tage • Kein EGFR TKI <p>Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate • ≥6 Monate <p>EGFR TKI: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere 	<p>Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen • Partielles Ansprechen • Stabiler Erkrankungszustand <p>Letzte Therapie: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI <p>Nicht explizit berichtet^a</p> <p>EGFR TKI: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib

a: Die Dauer der vorherigen EGFR TKI-Behandlung betrug aufgrund der Einschlusskriterien mindestens sechs Monate.

EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, N: Anzahl, Max: Maximum, Min: Minimum, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation

Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2, IMPRESS (35, 43, 44) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (61)

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

Tabelle 4-13: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsstudien Dritter, die im Zuge der Informationsbeschaffung identifiziert wurden.

Patientencharakteristikum	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Wu 2010	Tseng 2014	Miller 2012
Demografische Angaben	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver oder ehemaliger Raucher • Nie geraucht Ethnie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Asiatisch • Andere/Unbekannt 	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Nicht berichtet Ethnie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: • Dunkelhäutig • Asiatisch 	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver oder ehemaliger Raucher • Nie geraucht • Unbekannt Ethnie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Asiatisch • Andere • Unbekannt 	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver oder ehemaliger Raucher • Nie geraucht Nicht berichtet	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver Raucher Nicht berichtet	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Raucher • Nie geraucht Nicht berichtet	Alter (Jahre): Median, Min, Max Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver Raucher • Nie geraucht Nicht berichtet	Alter (Jahre): Mittelwert Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver oder ehemaliger Raucher • Nie geraucht Nicht berichtet	Alter (Jahre): Mittelwert ± SD Geschlecht: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich Raucherstatus: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Aktiver oder ehemaliger Raucher • Nie geraucht • Unbekannt Ethnie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: • Asiatisch • Ost-asiatisch • Andere

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

Patientencharakteristikum	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Wu 2010	Tseng 2014	Miller 2012
Krankheitscharakteristika	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19 Deletion • L858R • Andere <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 <p>Nicht berichtet</p>	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19/21 <p>Nicht berichtet</p>	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutation in Exon 19 oder Exon 21 <p>Nicht berichtet</p> <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten • Stadium IIb-IIIa • Unbekannt 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19 Deletion • L858R <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • 4 <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19 Deletion • L858R <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 • 2-4 • Nicht erfasst <p>Nicht berichtet</p>	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutation vorhanden • Mutation nicht vorhanden <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutation vorhanden • Mutation nicht vorhanden <p>Nicht berichtet</p> <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend oder lokal fortgeschritten 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19 Deletion • L858R • Andere <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten 	<p>EGFR-Mutationen: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutation vorhanden • Mutation nicht vorhanden <p>WHO Performance Status: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 <p>Krankheitsstadium: N (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten

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

Patientencharakteristikum	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Wu 2010	Tseng 2014	Miller 2012
	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Histologischer Typ: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom • Andere oder nicht näher spezifiziert 	Histologischer Typ: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • NSCLC (nicht näher spezifiziert) • Adenokarzinom • Adenosquamoses Karzinom 	Histologischer Typ: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom • Squamös Andere	Histologischer Typ: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom • Andere 	Nicht berichtet	Nicht berichtet
	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Metastasierungsart: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Leber • Lunge • Gehirn • Knochen • Lymphknoten • Maligner Pleuraerguss • Andere 	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Angaben zu vorangegangenen Therapien	Erstlinientherapie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • TKI <ul style="list-style-type: none"> ○ Erlotinib ○ Gefitinib/Andere • Chemotherapie 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib 	Erstlinientherapie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Chemotherapie 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib 	Vortherapie: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie • Chemotherapie und EGFR TKI 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib 	EGFR TKI: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib • Erlotinib • Beides

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

Patientencharakteristikum	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Wu 2010	Tseng 2014	Miller 2012
Angaben zur Therapie	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Platinhaltige Kombinationschemotherapie • Monotherapie • Pemetrexedhaltiges Therapie-regime 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed • Docetaxel 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Platinhaltige Kombinationschemotherapie • Monotherapie mit Pemetrexed oder Vinorelbin 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin und Cisplatin • Pemetrexed und Cisplatin • Pemetrexed und Cisplatin und Bevacizumab • Gemcitabin und Carboplatin • Pemetrexed und Carboplatin • Pemetrexed und Carboplatin und Bevacizumab • Paclitaxel und Carboplatin • Paclitaxel und Carboplatin und Bevacizumab 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin und Cisplatin • Gemcitabin und Carboplatin • Taxane und Carboplatin • Pemetrexed 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed • Docetaxel 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • Gemcitabin und Platin • Taxane und Platin • Vinorelbin • Vinorelbin und Platin 	Chemotherapieregime: N (%) <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed und Carboplatin • Pemetrexed und Cisplatin 	Best Supportive Care
BSC: Best Supportive Care, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, Max: Maximum, Min: Minimum, N: Anzahl, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, SD: Standardabweichung, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation Quelle: Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010, Tseng 2014, Miller 2012 (11-14, 16, 17, 37, 38, 45)									

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Diese Nutzendimensionen wurden anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte in dieser Nutzenbewertung operationalisiert:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben (OS)
- **Morbidität**
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)
 - Objektive Ansprechrate (ORR)
 - Krankheitskontrollrate (DCR)
 - Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand des validierten Messinstruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten erfasst durch die validierten Messinstrumente EORTC Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (QLQ-C30) und European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- **Sicherheit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - UE mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad ≥ 3
 - UE mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$
 - UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$

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

Tabelle 4-14: Übersicht über verfügbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien

Endpunkt	Osimertinib		Chemotherapie									BSC
	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shuku- ya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	Miller 2012
Mortalität												
OS	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Morbidität												
PFS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
ORR	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DCR	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
EORTC QLQ-C30	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein.	Nein	Nein
EQ-5D	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sicherheit												
UE ^a	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<p>a: Unerwünschte Ereignisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand der in Tabelle 4-20 aufgeführten Kategorien operationalisiert.</p> <p>BSC: Best Supportive Care, DCR: Krankheitskontrollrate, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, ORR: Objektive Ansprechrage, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30, QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13, UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 und IMPRESS (35, 43, 44) und Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Soria 2015, Wu 2010, Tseng 2014, Miller 2012 (11-14, 16, 17, 37, 38, 45)</p>												

Patientenrelevanz und Operationalisierung einzelner Endpunkte

Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte im hier vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC wird nachfolgend begründet. Darüber hinaus werden die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte in den einzelnen Studien sowie die Validierung von Messinstrumenten dargestellt.

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist unmittelbar patientenrelevant (66). Durch die eindeutige und objektive Definition, die Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (67). Praktische wie auch ethische Gegebenheiten und Überlegungen erschweren jedoch die Verwendung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien. Ein entscheidendes Problem bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen ist der unbestimmte Einfluss nachfolgender Therapien, die oft die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente erschweren oder gar unmöglich machen (68, 69).

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist gegeben.

Operationalisierung

In den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien wird der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf den Beginn des Betrachtungszeitraums teilweise abweichend voneinander operationalisiert. Die einzelnen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002)	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	OS war definiert als die Zeit von dem Datum der Randomisierung (Visit 2; entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.

Studie	Operationalisierung
Masuda 2015 Park 2015 Shukuya 2015 Wu 2010	OS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod.
OS: Gesamtüberleben Quelle: Statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (34, 61-63) und Masuda 2015, Park 2015, Soria 2015, Wu 2010 (13-15, 17, 45)	

Progressionsfreies Überleben

Patientenrelevanz

Die EMA akzeptiert als primäre Endpunkte in onkologischen Studien Heilungsrate, Gesamtüberleben und krankheitsfreies/progressionsfreies Überleben. Auch wenn positive Ergebnisse für das Gesamtüberleben das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie darstellen, wird von der EMA auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens generell als Nutzen für den Patienten angesehen (47, 48). Dies wurde auch im Rahmen der Guideline Revision von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des CHMP (SAG) in dieser Form bewertet: Aufgrund der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie, die z.B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG parallel zum Gesamtüberleben einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt per se (70). Die Bewertung des Gesamtüberlebens wird hingegen oftmals (z.B. durch Cross-over Designs) durch den unbestimmten Einfluss von Folgetherapien erschwert. Ferner sollte auch bedacht werden, dass eine reine Lebensverlängerung nicht immer zum Wohle des Patienten beiträgt. Die Zulassungen von Präparaten in onkologischen Indikationen (z.B. Caprelsa, Inlyta, Xalkori, Giotrif) durch die EMA basieren zunehmend auch auf einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, ohne dass für die betreffenden Wirkstoffe ein Überlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte (71-74). Die Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben wurde überdies in einer Patientenpräferenzstudie an 211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für die Patienten bei der Therapie vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome im Vordergrund stehen (49). Bei Patienten mit NSCLC ist eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (50-52). Auch die IPASS-Studie zeigte, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression unter anderem mit einer verzögerten Verschlechterung der Krankheitssymptome einhergeht (75, 76). Am Beispiel von Patienten mit Brustkrebs wird die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens auch in der deutschen Rechtsprechung deutlich. Diese beurteilt eine Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens (77).

Validität

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum zwischen dem Beginn einer Behandlung oder der Randomisierung und einer objektiv bestätigten Krankheitsprogression (oder Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression), die auf Basis bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden auch in offenen Studien objektiv evaluiert werden kann (78). Die Erhebung des Endpunktes durch ein BICR minimiert dabei mögliche Verzerrungen. Darüber hinaus kann das progressionsfreie Überleben unabhängig von Vor- und Folgetherapien erfasst werden und erlaubt somit eine Einschätzung der konkreten Intervention in Bezug auf die Tumorlast (79). Die DGHO erkennt den Endpunkt progressionsfreies Überleben als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (80). In der Onkologie hat dieser Aspekt einen besonders hohen Stellenwert, um Patienten einen schnelleren Zugang zu neuen und wirksamen Medikamenten zu ermöglichen.

Operationalisierung

Die Bestimmung des progressionsfreien Überlebens erfolgte in der Studie von Goldberg et al. 2013 auf klinischen Parametern (11). In allen anderen Studien beruhte die Erhebung des Endpunktes auf einer RECIST-basierten Erfassung einer Krankheitsprogression. Die Operationalisierung in den einzelnen Studien ist in Tabelle 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
AURAx (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt.
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod unabhängig von der Folgetherapie.
Goldberg 2013	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur klinischen Progression (nach Einschätzung des behandelnden Arztes) oder Tod.
Halmos 2015	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien, Version unklar) oder Tod.
Masuda 2015 Tseng 2014 ^a	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression (nach Einschätzung des behandelnden Arztes entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod.
Park 2015	PFS war definiert als die Zeit vom Beginn der Zweitlinientherapie bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jedweder Ursache.

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 1 (Miller 2012)	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod.
<p>a: Bei Tseng et al. wird die Operationalisierung von PFS in der Vollpublikation nicht explizit beschrieben. Aus dem Kontext kann aber auf die hier dargestellte Operationalisierung geschlossen werden.</p> <p>RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, PFS: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan AURAex, AURA2, IMPRESS (34, 61-63) und Goldberg 2013, Halmos 2015, Masuda 2015, Park 2015, Soria 2015, Tseng 2014, Miller 2012 (11, 13, 15, 16, 37, 38, 45)</p>	

Objektive Ansprechrare und Krankheitskontrollrate

Patientenrelevanz

Die objektive Ansprechrare ist der primäre Endpunkt in der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002). Zusätzlich wurde in beiden Studien auch der sekundäre Endpunkt Krankheitskontrollrate erhoben. Beide Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar, die einen direkten Behandlungseffekt auf den Tumor beschreiben. Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrare als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC (47). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrare und der Krankheitskontrollrate ist von immenser Bedeutung für Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheits-symptomen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. Die Bedeutung des Tumoransprechens aus Patientensicht wurde beispielsweise in einer Studie von Cella et al. aus dem Jahr 2005 deutlich. In dieser Studie mit 216 Patienten, die mit dem EGFR TKI Gefitinib behandelt wurden, korrelierte eine Verbesserung der Symptome mit der objektiven Tumorantwort (54).

Validität

Endpunkte, die Aussagen über das Tumorwachstum ermöglichen, beruhen in der Regel auf computertomografischen oder magnetresonanztomografischen Aufnahmen. Diese können mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien objektiv ausgewertet werden (78, 81), so dass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist. Anhand der Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) wird der Tumorstatus entsprechend des Ansprechens bewertet als:

- Vollständiges Ansprechen (CR)
- Partielles Ansprechen (PR)
- Stabiler Erkrankungszustand (SD)
- Krankheitsprogression (PD)

Bei der Verwendung der RECIST-Kriterien sollte das jeweilige Studiendesign berücksichtigt werden. Die Guideline für die Anwendung der Kriterien empfiehlt insbesondere für einarmige Studien, wie z.B. AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002), dass ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen mindestens nach vier Wochen bestätigt werden muss, um als Ansprechen zu gelten (78, 81).

Operationalisierung

In den Studien, die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegen, werden die Endpunkte objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate vergleichbar operationalisiert. Die Operationalisierungen in den einzelnen Studien sind in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 zusammengefasst.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrates

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR).
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem bei mindestens einer Visite festgestellten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR; nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für randomisierte Studien durch den Radiologen oder Prüfarzt). Für die Auswertung wurden nur Daten bis zur Progression oder bis zum letzten Erhebungszeitpunkt berücksichtigt, wenn keine Progression dokumentiert wurde.
Goldberg 2013	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (nach Beurteilung durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Thoraxradiologen auf Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1)
Mariano 2014	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte, sofern möglich, auf der Basis der Tumorbefunde unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version unklar) nach Einschätzung des behandelnden Arztes. Ansprechen war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR.
Shukuya 2015	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte auf der Basis der Tumorbefunde unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1)
Masuda 2015 Park 2015 Tseng 2014	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Wu 2010	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0).
LUX-Lung 1 (Miller 2012)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (nach Einschätzung eines unabhängigen Komitees auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0).
BICR: Blinded Independent Central Review, BOR: Bestes Gesamtansprechen, CR: Vollständiges Ansprechen, ORR: Objektive Ansprechrates, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	
Quelle: Statistischer Analyseplan AURAex, AURA2, IMPRESS (34, 61-63) und Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Soria 2015, Tseng 2014, Miller 2012 (11-13, 15, 16, 37, 45)	

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate

Studie	Operationalisierung
AURAx (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als fünf Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR).
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die 6 Wochen nach der Randomisierung ein CR, PR oder SD aufwiesen (d.h. BOR von CR, PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für randomisierte Studien durch den Prüfarzt oder Radiologen).
Goldberg 2013	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die ein CR, PR oder SD aufwiesen (nach Beurteilung durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Thoraxradiologen auf Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Mariano 2014	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte, sofern möglich, auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien (Version unklar) nach Einschätzung des behandelnden Arztes.
Masuda 2015 Park 2015 Tseng 2014	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR, PR oder SD (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
<p>BICR: Blinded Independent Central Review, BOR: Bestes Gesamtansprechen, CR: Vollständiges Ansprechen, DCR: Krankheitskontrollrate, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SD: Stabiler Erkrankungszustand</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan AURAx, AURA2 und IMPRESS (34, 61-63) und Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Soria 2015, Tseng 2014 (11-13, 15, 16, 45)</p>	

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (7, 57). Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 90% der Patienten Symptome auf (3). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien IIIb und IV leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen und Kachexie (58). Diese Symptome belasten Patienten stark und haben einen erheblichen negativen Einfluss auf deren gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Sammelbegriff für vom Patienten wahrgenommene krankheits- und therapiebedingte Einflüsse auf physische, psychologische und soziale Aspekte seines täglichen Lebens (82).

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneistoffes für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden. Aus Sicht des IQWiG werden beide Endpunkte als patientenrelevant eingestuft (66). In vorangegangenen Nutzenbewertungen für Arzneimittel zur Behandlung des Lungenkrebs wurden die Verringerung tumorassoziierter Symptome und der Einfluss auf die Lebensqualität in den abschließenden Bewertungen durch den G-BA berücksichtigt (83, 84).

Validierung der Messinstrumente zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und in der AURA2-Studie (D5160C00002) wurden zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität die von der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 verwendet. In der AURA2-Studie (D5160C00002) wurde die Lebensqualität zusätzlich mithilfe des Fragebogens EQ-5D erfasst. Dieser Fragebogen wurde auch in der IMPRESS-Studie (D791LC00001) verwendet.

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13

Der EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (85) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (86, 87). Insgesamt ist der EORTC QLQ-C30 der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien (88). Er umfasst insgesamt 30 Items, die in Form von Multi-Item-Skalen oder als Einzel-Items die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität, sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen (85). Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

- Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität
- Fünf Funktionsskalen: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen
- Einzelne Symptome: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für Lungenkrebs entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert (89). In Studien mit Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind, wird dieser Fragebogen verwendet, um gezielt die Belastung durch die häufigsten Lungenkrebs Symptome zu erfassen (90, 91). Der EORTC QLC-LC13 besteht aus mehreren Items, welche folgende Symptome erfassen:

- Dyspnoe
- Schmerz (Brust, Arm/Schulter, andere Körperteile)
- Husten
- Wunder Mund
- Dysphagie

- Periphere Neuropathie
- Haarausfall
- Hämoptyse

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 erfolgt durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen/Items in eine Skala von 0 bis 100 übertragen (92). Eine Veränderung von mindestens 10 (EORTC QLQ-C30) bzw. 5 (EORTC QLQ-LC13) gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert (93).

EQ-5D

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Er wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung der selbstberichteten Lebensqualität dar (94-96). Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert (97). In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studie mit Krebspatienten sowie auch speziell bei Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt (87, 98).

Der EQ-5D erfasst die Lebensqualität zunächst in fünf Dimensionen:

- Beweglichkeit/Mobilität
- Selbstversorgung
- Alltägliche Tätigkeiten
- Schmerz/körperliche Beschwerden
- Angst/Niedergeschlagenheit

Die Patienten können ihr Empfinden hinsichtlich dieser Dimensionen anhand einer 3-stufigen Skala (EQ-5D-3L; ältere Version) (95) oder einer 5-stufigen Skala (EQ-5D-5L; aktuelle Version) (96) einstufen. Die Ergebnisse beider Skalen können ineinander transformiert werden, sodass Daten aus beiden Versionen miteinander verglichen werden können (56). Die Angaben zu den Dimensionen werden schließlich zu einem eindimensionalen Nutzwert transformiert (EQ-5D-Utility Index). Eine Veränderung von 0,074 gilt dabei als klinisch relevanter Unterschied (99). Zur eigenen Bewertung des Gesundheitszustandes enthält der EQ-5D zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). Für die EQ-5D-VAS beträgt die Minimal Important Difference (MID) 10 Punkte (100).

Operationalisierung

Die Erhebungszeitpunkte sowie die Operationalisierung in den einzelnen Studien sind in Tabelle 4-19 aufgeführt.

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II)	<p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe eines Scores von 0-100 für alle Einzel-Items, Symptomskalen, Funktionsskalen und für die Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Veränderung des Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn für jedes Einzel-Item und jede Skala • Definition einer klinisch relevanten Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen/Einzel-Items <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechtert: $\geq +10$ ▪ Verbessert: ≥ -10 ▪ Stabil: weder $\geq +10$, noch ≥ -10 ○ Funktionsskalen, Globaler Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbessert: $\geq +10$ ▪ Verschlechtert: ≥ -10 ▪ Stabil: weder $\geq +10$, noch ≥ -10 • Jeweils Prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung für folgende Skalen: Globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion <p><i>EORTC QLQ-LC13</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe eines Scores von 0-100 für alle Einzel-Items und Symptomskalen • Veränderung des Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn für jedes Einzel-Item und jede Skala • Definition einer klinisch relevanten Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen/Einzel-Items <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechtert: $\geq +5$ ▪ Verbessert: ≥ -5 ▪ Stabil: weder $\geq +5$, noch ≥ -5 • Jeweils Prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung für folgende Key Outcomes: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schultern, Schmerzen in anderen Körperteilen
AURA2 (D5160C00002)	<p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe eines Scores von 0-100 für alle Einzel-Items, Symptomskalen, Funktionsskalen und für die Skala zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Veränderung des Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn für jedes Einzel-Item und jede Skala

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Definition einer klinisch relevanten Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen/Einzel-Items <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechtert: $\geq +10$ ▪ Verbessert: ≥ -10 ▪ Stabil: weder $\geq +10$, noch ≥ -10 ○ Funktionsskalen, Globaler Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verbessert: $\geq +10$ ▪ Verschlechtert: ≥ -10 ▪ Stabil: weder $\geq +10$, noch ≥ -10 • Jeweils prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung für folgende Skalen: Globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion <p><i>EORTC QLQ-LC13</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung relativ zum Behandlungsbeginn zunächst wöchentlich in Therapiewoche 1-6 und nachfolgend alle drei Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe eines Scores von 0-100 für alle Einzel-Items und Symptomskalen • Veränderung des Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn für jedes Einzel-Item und jede Skala • Definition einer klinisch relevanten Veränderung <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomskalen/Einzel-Items <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verschlechtert: $\geq +5$ ▪ Verbessert: ≥ -5 ▪ Stabil: weder $\geq +5$, noch ≥ -5 • Jeweils prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung für folgende Key Outcomes: Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schultern, Schmerzen in anderen Körperteilen <p><i>EQ-5D-5L</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung für die Dimensionen und die VAS • Transformation der Ergebnisse zu den Dimensionen in einen Utility-Index • Klinisch relevante Veränderung: EQ-5D-VAS: 10 Punkte EQ-5D-Utility Index: 0,074 Punkte
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	<p><i>EQ-5D-3L</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung relativ zum Behandlungsbeginn zunächst alle drei Wochen über die ersten 18 Wochen und nachfolgend alle sechs Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung für die Dimensionen und die VAS • Transformation der Ergebnisse zu den Dimensionen in einen Utility-Index • Klinisch relevante Veränderung: EQ-5D-VAS: 10 Punkte EQ-5D-Utility Index: 0,074 Punkte

Studie	Operationalisierung
	EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 3.0, QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 1.3, VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Statistische Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (34, 61-63) und Soria 2015 (15)

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen (UE) wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) (101, 102) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte einer Therapie können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität von Patienten führen und somit mit einer Verringerung der Therapieadhärenz einhergehen und werden deshalb im Rahmen dieses Dossiers als patientenrelevant angesehen. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse müssen jedoch immer auch differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden. Auch im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant erachtet (53).

Validierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst.

Operationalisierung

In diesem Dossier werden Ergebnisse aus der AURAex- (D5160C00001, Ph II), der AURA2- (D5160C00002) und der IMPRESS-Studie (D791LC00001) zu unerwünschten Ereignissen dargestellt. Der Beobachtungszeitraum, in dem für alle Patienten unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, umfasst in allen Studien die Zeit von der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28-30 Tage) nach Absetzen der Studienmedikation und ggf. darüber hinaus falls ein unerwünschtes Ereignis noch nicht abgeklungen war. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 17.0 (IMPRESS) oder Version 17.1 (AURAex, AURA2).

Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA Preferred Terms (PT) inklusive Angaben zum Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad (Version 4.0) und zur Häufigkeit (Tabelle 4-20).

Aus Sicht der Zulassungsbehörden stellt die EMA in einem Konzeptpapier klar heraus, dass es gerade bei onkologischen Studien schwierig ist, zwischen krankheits- und therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden (103). Um ein möglichst vollständiges Abbild therapieassoziiertener unerwünschter Ereignisse zu erhalten, wurden in diesem Dossier zusätzlich Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die entweder bei

mindestens 10% der Patienten oder bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE Schweregrad von ≥ 3 auftraten, aufgeführt. Die Auswahl dieser unerwünschten Ereignisse beruhte auf den Ergebnissen der aggregierten Auswertung (AURApool; Datenschnitt: 01.05.2015) der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002) sowie den Ergebnissen aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (D791LC00001; Cisplatin+Pemetrexed+Placebo).

Tabelle 4-20: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002) IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Erfassung aller UE und Kodierung gemäß MedDRA PT und SOC bis 28 Tage (AURAex, AURA2) bzw. bis 30 Tage (IMPRESS) nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Einstufung der UE gemäß CTCAE Version 4.0 <ul style="list-style-type: none"> a) Unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE b) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE c) Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen: Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Einnahme der Studienmedikation beendeten d) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3: Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 erlitten e) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$: UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad von ≥ 3 auftraten f) Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$: UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten
<p>a: Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse erfolgte post-hoc im Zuge der Erstellung des Dossiers. Unerwünschte Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen, wurden nicht berücksichtigt. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurden nur UE berücksichtigt, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auf Basis der aggregierten Auswertung (AURApool, Datenschnitt vom 01.05.2015) der AURAex- und der AURA2-Studie vorkamen. Auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden nur UE berücksichtigt, die bei $\geq 10\%$ der Patienten im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (Cisplatin+Pemetrexed+Placebo) auftraten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (34, 62, 63) und Soria 2015 (15)</p>	

Auswertung der Endpunkte

Analysepopulationen

Die Analyse der Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate erfolgte in der AURAex und AURA2-Studie gemäß dem statistischen Analyseplan auf der Evaluable for Response-Population. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen nach Einschätzung des BICR zu Behandlungsbeginn ein messbarer Tumorstatus vorlag.

Die Analyse der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Symptomatik und Lebensqualität basierte in der AURAex- und AURA2-Studie auf dem Full Analysis-Set (FAS). Die FAS-Population umfasst alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten. In der IMPRESS-Studie umfasst die FAS-Population alle randomisierten Patienten.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse beruhte in der AURAex- und AURA2-Studie ebenfalls auf dem Full Analysis-Set. Im Studienprotokoll der AURA-Studie (Phase I und Phase II) wird zudem ein Safety Analysis-Set definiert. Dieses umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, und entspricht daher dem Full Analysis-Set. In der IMPRESS-Studie ist die SAS-Population definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.

Darstellung im Dossier

Dichotome/kategoriale Endpunkte (ORR, DCR, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, UE)

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (RD) mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Time to Event-Endpunkte (OS, PFS, UE)

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-Konfidenzintervalls angegeben. Sofern die mediane Zeit noch nicht bestimmbar war, wird stattdessen der Anteil an Studienteilnehmern, für die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. neun Monate nach Behandlungsbeginn) noch kein Ereignis dokumentiert wurde, aufgeführt. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Zusätzlich zur tabellarischen Darstellung werden die Ergebnisse in Form von Kaplan-Meier-Kurven präsentiert.

Stetige Endpunkte (EQ-5D)

Für diesen Endpunkt werden tabellarisch die Anzahl der analysierten Studienteilnehmer, sowie die Mittelwerte mit Standardabweichung zu Studienbeginn und zu jedem betrachteten Zeitpunkt dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als Mittelwertdifferenz mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für jeden Zeitpunkt angegeben.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557-560.

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

Meta-Analysen wurden im Rahmen des historischen Vergleichs gegen die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes durchgeführt, um für die identifizierten Vergleichsstudien einen gemeinsamen Effektschätzer zu generieren.

Für die Angabe von Patientenanteilen (z.B. Anzahl von Patienten mit einem bestimmten Ereignis dividiert durch die Gesamtzahl von Patienten) wurden zunächst die Ergebnisse der identifizierten Vergleichsstudien zusammengeführt (Meta-Analyse von Proportionen). Die angewendete Inverse-Varianz-Meta-Analyse basierte auf der Freeman-Turkey Double Arcsine Transformation Methode (104, 105). Dabei wurden sowohl Modelle mit festen, als auch Modelle mit zufälligen Effekten verwendet. Die Heterogenität wurde durch Cochran's Q , I^2 und einen Heterogenitätstest geprüft.

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.

Mithilfe von Sensitivitätsanalysen soll neben der Robustheit der Ergebnisse die Möglichkeit überprüft werden, ob methodische Faktoren die Schlussfolgerungen aus diesen Ergebnissen modifizieren. Sensitivitätsanalysen können sich beispielsweise auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z.B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit minderer Qualität). Darüber hinaus können sie die Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variationen, wie z.B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen.

In diesem Dossier wurden nur Sensitivitätsanalysen im Kontext des historischen und des adjustierten Vergleichs durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen im Kontext des historischen Vergleichs

Eine ausführliche Beschreibung der Sensitivitätsanalysen, welche im Kontext des historischen Vergleiches durchgeführt wurden, können aus dem im Modul 5 abgelegten separaten Bericht entnommen werden (41). Sensitivitätsanalysen erfolgten für die folgenden Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrates
- Krankheitskontrollrate
- Unerwünschte Ereignisse

Nachfolgend werden die durchgeführten Sensitivitätsanalysen der Übersicht halber tabellarisch getrennt nach Endpunkten aufgeführt (Tabelle 4-21, Tabelle 4-22, Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-25).

Tabelle 4-21: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURAx (2L), AURA2 (2L), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Wu 2010	Ja
Nur Patienten in der Drittlinie oder späteren Therapielinien	AURAx (≥3L), AURA2 (≥3L), Shukuya 2015	Nein ^a
Nur Studien, in denen ein Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung nicht erforderlich war	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Shukuya 2015	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015 (platinhaltig)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Park 2015 (Pemetrexed), Shukuya 2015	Nein ^a
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Tabelle 4-22: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURAx (2L), AURA2 (2L), IMPRESS, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013 (platinhaltig), Masuda 2015; Park 2015 (platinhaltig)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Goldberg 2013 (Monochemotherapie), Halmos 2015 (Docetaxel or Pemetrexed); Park 2015 (Pemetrexed)	Nein ^a
<i>Best Supportive Care - Hauptanalyse</i>		
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	AURAx (≥3L), AURA2 (≥3L) Miller 2012	Ja
<i>Best Supportive Care - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx (≥3L) vs. Miller 2012	AURAx (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURA2 (≥3L) vs. Miller 2012	AURA2 (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Miller 2012	Ja
a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)		

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt objektive Ansprechrate - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAex vs. alle hist. Studien	AURAex (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURApool (2L); IMPRESS; Mariano 2014; Tseng 2014; Wu 2010; Masuda 2015; Park 2015	Ja
Nur Patienten in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien	AURApool (≥3L); Shukuya 2015	Nein ^a
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURApool (Gesamt); Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015; Tseng 2014; Wu 2010	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Masuda 2015; Park 2015 (platinhaltige)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURApool (Gesamt); Park 2015 (Pemetrexed); Shukuya 2015	Nein ^a
<i>Best Supportive Care - Hauptanalyse</i>		
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	AURApool (≥3L), Miller 2012	Ja
<i>Best Supportive Care - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAex (≥3L) vs. Miller 2012	AURAex (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURA2 (≥3L) vs. Miller 2012	AURA2 (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	AURApool (Gesamt), Miller 2012	Ja
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURApool (2L); IMPRESS; Mariano 2014; Tseng 2014; Masuda 2015; Park 2015	Ja
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURApool (Gesamt); Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURApool (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015 (platinhaltige)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURApool (Gesamt), Park 2015 (Pemetrexed)	Nein ^a
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. IMPRESS	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. IMPRESS	AURAx (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
AURA2 vs. IMPRESS	AURA2 (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
AURApool (2L) vs. IMPRESS	AURApool (2L); IMPRESS	Ja
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Sensitivitätsanalysen im Kontext des adjustierten Vergleich

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit als die längste Nachbeobachtungszeit aus den beiden AURA-Studien zensiert wurden (42).

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.

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 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.

Gemäß Verfahrensordnung sollen zum Nachweis eines konstanten Therapieeffektes über Subgruppen hinweg neben allen a priori geplanten Subgruppenanalysen, potenzielle Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests mindestens unter Berücksichtigung der Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium, sowie Zentrums- und Ländereffekte untersucht werden.

Subgruppenanalysen in den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002)

A priori waren in den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) deskriptive Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt objektive Ansprechrates für folgende Effektmodifikatoren geplant (61-65):

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)
Folgende ethnische Zugehörigkeiten waren in der Kategorie „nicht asiatisch“ inbegriffen: kaukasisch, afrikanisch, afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaiis/Pazifik, indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas und Sonstige.
- Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del (inbegriffen Patienten mit Exon 19 Del und L858R) vs. L858R)
- Dauer der vorherigen EGFR TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
- Krankheitsschwere (Gehirnmetastasen zu Studienbeginn ja vs. nein)
- Raucherstatus (niemals vs. immer/derzeitig/ehemalig)
- letzte Behandlung vor Studienbeginn (EGFR TKI-Behandlung vs. keine EGFR TKI-Behandlung)
- Zeitpunkt der letzten TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage)
- Patienten mit nachweisbarer T790M-Mutation im Plasma (ctDNA) zu Behandlungsbeginn vs. Patienten, bei denen zu Behandlungsbeginn die T790M-Mutation im Plasma (ctDNA) nicht nachweisbar war (sofern Daten zum Zeitpunkt der Analyse vorliegen).

Hinsichtlich dieser Subgruppen wurden in den jeweiligen Studienberichten Ergebnisse für die Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben berichtet (43, 44). Diese Ergebnisse werden im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt. Die entsprechenden Subgruppendaten zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Krankheitskontrollrate, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind in Modul 5 hinterlegt (106-114). In der deskriptiven Darstellung der Daten für die AURAex, AURA2 und der AURApool wurden zusätzlich Daten zu regionalen Unterschieden (Asien vs. Nordamerika vs. Europa/Rest der Welt) dargestellt. Auf eine feinere Aufteilung nach

einzelnen Ländern oder Studienzentren wurde aufgrund der damit einhergehenden niedrigen Fallzahlen verzichtet. Die in diesem Dossier gezeigten deskriptiven (nicht vergleichenden) Subgruppendaten liefern keine Erkenntnisse hinsichtlich der Frage nach der Modifikation eines Behandlungseffektes durch potenziell prognostische Faktoren. Im Kontext der Verfahrensordnung stellen diese Untersuchungen daher keine Subgruppenanalysen im eigentlichen Sinne dar.

Vergleichende Subgruppenanalysen

In Bezug auf die zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes können aus der IMPRESS-Studie (D791LC00001) geeignete Subgruppendaten für einen Vergleich herangezogen werden. Zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens wurden folgende vergleichende Post-hoc-Subgruppenanalysen als Teil des adjustierten Vergleichs durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.6):

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Krankheitsschwere (Gehirnmetastasen zu Studienbeginn; ja vs. nein)
- Krankheitsschwere (WHO PS zu Studienbeginn; 0 vs. 1)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Region (Asien vs. Europa/Rest der Welt; präspezifizierte Subgruppe der IMPRESS-Studie)
- Raucherstatus (niemals vs. aktiv/ehemalig)
- Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del (inbegriffen Patienten mit Exon 19 Del und L858R) vs. L858R; präspezifizierte Subgruppe der AURAex- und AURA2-Studie)

Im Rahmen der vergleichenden Subgruppenanalysen erfolgten im engeren Sinne keine Untersuchungen zu Zentrums- und Ländereffekten. Die AURAex- und die AURA2-Studie wurden jeweils in mehr als 40 Studienzentren verteilt auf zehn (AURAex) bzw. acht Länder (AURA2) durchgeführt. Dabei wurden über beide Studien hinweg 411 Patienten eingeschlossen. Die zu erwartenden Gruppengrößen sind zu klein, um interpretierbare Daten zu einer möglichen Effektmodifikation durch unterschiedliche Studienzentren oder Länder generieren zu können. Um den Aspekt einer Effektmodifikation durch regionale Unterschiede dennoch sinnvoll zu adressieren, wurde eine Subgruppenanalyse zur Region (Asien vs. Europa/Rest der Welt) durchgeführt. Die vergleichenden Subgruppenanalysen erfolgten nur im Kontext des adjustierten Vergleiches, nicht im Kontext des historischen Vergleiches, da keine weiteren Studien identifiziert wurden, die Subgruppenauswertungen zur Identifikation von Effektmodifikatoren ermöglicht hätten.

Um Analysen in sehr kleinen Subgruppen bzw. mit sehr wenigen Ereignissen zu vermeiden, wurden die in Tabelle 4-26 aufgelisteten Mindestwerte für die Durchführung der Analysen festgelegt.

Tabelle 4-26: Einschlusskriterien für Subgruppenanalysen

Variable	Einschlusskriterium
Kategorial	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 5 Patienten mit Ereignis UND • Mindestens 5 Patienten ohne Ereignis UND • Patienten mit Ereignis sind in mehr als einer Subgruppe vertreten UND • Patienten ohne Ereignis sind in mehr als einer Subgruppe vertreten
Time-to-Event	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 20 Ereignisse pro Subgruppe
Verlauf (kontinuierlich)	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 10 Patienten mit auswertbaren Ergebnissen pro Subgruppe

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p < 0,02$), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollte die mit multiplem Testen in Zusammenhang stehende α -Fehler-Kumulierung, die die Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (falsch positive Testergebnisse) beschreibt, berücksichtigt werden. Ferner sollten bei der Interpretation der Resultate kleine Fallzahlen innerhalb der Subgruppen berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des einarmigen Designs der AURAex-(D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wurden ein adjustierter Vergleich auf Basis einer Teilgruppe von Patienten aus der IMPRESS-Studie sowie ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug weiterer Vergleichsstudien durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Best Supportive Care beruhte auf einem historischen Vergleich. Zur Identifizierung dieser Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit einer Chemotherapie oder mit Best Supportive Care bei Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nach vorheriger EGFR TKI-Behandlung untersucht wurde, wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3).

Nachfolgend werden die wesentlichen methodischen Aspekte, die den Vergleichen zugrunde liegen, beschrieben. Eine detaillierte Beschreibung der Methodik kann jeweils einem im Modul 5 hinterlegten separaten Bericht entnommen werden (41, 42).

Historischer Vergleich

Statistische Modelle

Dichotome/Kategoriale Endpunkte

Für die Angabe von Patientenanteilen (z.B. Anzahl von Patienten mit einem bestimmten Ereignis dividiert durch die Gesamtzahl von Patienten) wurden zunächst die Ergebnisse der identifizierten Vergleichsstudien zusammengeführt (Meta-Analyse von Proportionen). Die angewendete Inverse-Varianz-Meta-Analyse basierte auf der Freeman-Turkey Double Arcsine Transformation Methode (104, 105). Dabei wurden sowohl Modelle mit festen, als auch Modelle mit zufälligen Effekten verwendet. Die Heterogenität wurde durch Cochran's Q , I^2 und einen Heterogenitätstest geprüft. Um einen Vergleich mit Daten zu Osimertinib zu ermöglichen, wurden die meta-analytisch zusammengefassten Proportionen mit den 95%-Konfidenzintervallen durch ein Iterationsverfahren in passende korrespondierende Zähler/Nenner Paare re-transformiert. Mithilfe der generierten Zähler/Nenner Paare wurden abschließend das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Absolute Risikoreduktion berechnet.

Time-to-event Endpunkte

Für Time-to-Event Analysen wurden zunächst individuelle Patientendaten zu Überlebenszeiten aus veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurven extrahiert und dann im Sinne einer auf individuellen Patientendaten basierenden Meta-Analyse mit den Ergebnissen zu Osimertinib aus der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002) verglichen. Als Effektschätzer wurde das jeweilige Hazard Ratio (HR) mithilfe einer COX-Regression berechnet. Das Hauptregressions-Modell berücksichtigte die Studienvariabilität durch die Annahme zufälliger Effekte (Frailty Model) mit dem Faktor „Studie“ als zufälligem Effekt. Darüber hinaus wurden marginale Modelle, die eine potenzielle Korrelation der Studienteilnehmer innerhalb einer Studie durch Berechnung eines robusten Standardfehlers (sog. Sandwich Estimates für Standardfehler) berücksichtigen, sowie Standardmodelle ohne Berücksichtigung einer Heterogenität zwischen den Studien oder Ähnlichkeiten der Patienten innerhalb einer Studie verwendet.

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte (z.B. EQ-5D-VAS, EQ-5D-Utility Index) wurde die Veränderung vom Ausgangswert bei Patienten, die mit Osimertinib oder einer Chemotherapie behandelt wurden, jeweils für korrespondierende Zeitpunkte verglichen. Wenn keine Veränderung zum Ausgangswert berichtet wurde, sondern nur die beobachteten aggregierten Messungen pro Zeitpunkt (d.h. Mittelwert, Standardabweichung) vorlagen, wurde die Veränderung zum Ausgangswert mithilfe etablierter Formeln berechnet (siehe z.B. Cochrane Heart Group 2015 (115)). Dabei wurden verschiedene Szenarios mit unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten ($r=0$; $r=0,2$; $r=0,4$ und $r=0,6$) berücksichtigt.

Code des Computerprogramms

Für die Durchführung der Analysen wurde die Software SAS 9.3 (SAS Institut, Cary NC) verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 hinterlegt.

Sensitivitätsanalysen

Eine ausführliche Beschreibung der Sensitivitätsanalysen, welche im Kontext des historischen Vergleiches durchgeführt wurden, können aus dem im Modul 5 abgelegten separaten Bericht entnommen werden (41). Sensitivitätsanalysen erfolgten für die folgenden Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Objektive Ansprechrates
- Krankheitskontrollrate
- Unerwünschte Ereignisse

Nachfolgend werden die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.4) der Übersicht halber tabellarisch getrennt nach Endpunkten aufgeführt (Tabelle 4-27, Tabelle 4-28, Tabelle 4-29, Tabelle 4-30, Tabelle 4-31).

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURAx (2L), AURA2 (2L), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015, Wu 2010	Ja
Nur Patienten in der Drittlinie oder späteren Therapielinien	AURAx (≥3L), AURA2 (≥3L), Shukuya 2015	Nein ^a
Nur Studien, in denen ein Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung nicht erforderlich war	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Wu 2010	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Shukuya 2015	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015 (platinhaltig)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Park 2015 (Pemetrexed), Shukuya 2015	Nein ^a
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURAx (2L), AURA2 (2L), IMPRESS, Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Tseng 2014, Masuda 2015, Park 2015	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), IMPRESS, Goldberg 2013 (platinhaltig), Masuda 2015; Park 2015 (platinhaltig)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Goldberg 2013 (Monochemotherapie), Halmos 2015 (Docetaxel or Pemetrexed); Park 2015 (Pemetrexed)	Nein ^a
<i>Best Supportive Care - Hauptanalyse</i>		
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	AURAx (≥3L), AURA2 (≥3L) Miller 2012	Ja
<i>Best Supportive Care - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx (≥3L) vs. Miller 2012	AURAx (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURA2 (≥3L) vs. Miller 2012	AURA2 (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	AURAx (Gesamt), AURA2 (Gesamt), Miller 2012	Ja
a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)		

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt objektive Ansprechrate - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015, Tseng 2014; Wu 2010	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURApool (2L); IMPRESS; Mariano 2014; Tseng 2014; Wu 2010; Masuda 2015; Park 2015	Ja
Nur Patienten in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien	AURApool (≥3L); Shukuya 2015	Nein ^a
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURApool (Gesamt); Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Shukuya 2015; Tseng 2014; Wu 2010	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Masuda 2015; Park 2015 (platinhaltige)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURApool (Gesamt); Park 2015 (Pemetrexed); Shukuya 2015	Nein ^a
<i>Best Supportive Care - Hauptanalyse</i>		
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	AURApool (≥3L), Miller 2012	Ja
<i>Best Supportive Care - Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx (≥3L) vs. Miller 2012	AURAx (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURA2 (≥3L) vs. Miller 2012	AURA2 (≥3L), Miller 2012	Nein ^a
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	AURApool (Gesamt), Miller 2012	Ja
a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)		

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. alle hist. Studien	AURApool (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. alle hist. Studien	AURAx (Gesamt), IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Nein ^a
AURA2 vs. alle hist. Studien	AURA2 (Gesamt); IMPRESS; Goldberg 2013; Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Nein ^a
Nur Patienten mit ECOG ≤1	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
Nur Patienten in der Zweitlinie	AURApool (2L); IMPRESS; Mariano 2014; Tseng 2014; Masuda 2015; Park 2015	Ja
Nur Studien, in denen keine Notwendigkeit für eine Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung erforderlich war	AURApool (Gesamt); Mariano 2014; Masuda 2015; Park 2015; Tseng 2014	Ja
Vergleich gegen die historische Studie mit dem besten Ergebnis	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
Osimertinib vs. platinhaltige Chemotherapie	AURApool (Gesamt), IMPRESS, Masuda 2015, Park 2015 (platinhaltige)	Nein ^a
Osimertinib vs. platinfreie Chemotherapie	AURApool (Gesamt), Park 2015 (Pemetrexed)	Nein ^a
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, ECOG: European Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - historischer Vergleich

Analyse	In die Analyse eingeschlossene Studien	In M4.3 dargestellt
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Hauptanalyse</i>		
AURApool vs. IMPRESS	AURApool (Gesamt); IMPRESS	Ja
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes – Sensitivitätsanalysen</i>		
AURAx vs. IMPRESS	AURAx (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
AURA2 vs. IMPRESS	AURA2 (Gesamt); IMPRESS	Nein ^a
AURApool (2L) vs. IMPRESS	AURApool (2L); IMPRESS	Ja
<p>a: Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse sind im Bericht zum historischen Vergleich enthalten (41). 2L: Zweitlinie, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>		

Adjustierter Vergleich

Zusätzlich zum historischen (nicht adjustierten) Vergleich wurde ein adjustierter Vergleich der in der AURAex- (D5160C00001, Ph II) und AURA2-Studie (D5160C00002) mit Osimertinib behandelten Patienten gegenüber Patienten aus der IMPRESS-Studie (D791LC00001), die eine Chemotherapie erhalten haben, durchgeführt. Aus den beiden AURA-Studien wurden für diese Analyse nur Patienten berücksichtigt, für die eine T790M-Mutation durch eine zentrale Testung bestätigt wurde (N=405; entspricht 98,5% aller Patienten). Bei sechs Patienten wurde die Mutation im Zentrallabor nicht nachgewiesen, sodass diese ausgeschlossen wurden. Die Testung erfolgte an Tumorgewebe mittels des cobas® EGFR Mutation Test.

In der IMPRESS-Studie war die Untersuchung des T790M-Mutationsstatus ein exploratives Studienziel. Die Testung erfolgte im Zentrallabor anhand von Plasmaproben mit der BEAMing (Beads, Emulsification, Amplification und Magnetics) Methode. Für den adjustierten Vergleich wurden aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm (Cisplatin+Pemetrexed+Placebo) Patienten selektiert, bei denen die T790M-Mutation vorlag. Dieses waren insgesamt 61 Patienten. Für Patienten, die in Frankreich an der IMPRESS-Studie teilgenommen haben, umfasste die Einwilligungserklärung zur Studie keine weiteren Untersuchungen außerhalb der IMPRESS-Studie selbst. Infolgedessen wurde ein Patient ausgeschlossen, sodass aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm 60 Patienten mit T790M-Mutation in die Analyse für den adjustierten Vergleich eingingen.

Um für eventuelle Unterschiede in den Patientencharakteristika der mit Osimertinib bzw. Chemotherapie behandelten Patienten zu adjustieren, wurden potentiell prognostisch relevante Baseline-Charakteristika extrahiert. Für alle Baseline-Charakteristika wurde überprüft, ob relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen. Sofern derartige Unterschiede vorlagen, wurden diese Faktoren für die Berechnung eines Propensity-Scores berücksichtigt. Nach Berechnung des Propensity Scores für alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Propensity-Score sich außerhalb der Überlappung der Propensity-Score-Verteilung der Behandlungsgruppen befand (sog. Trimming). Für die so selektierte Patientengruppe wurden dann adjustierte Vergleiche für prädefinierte Endpunkte vorgenommen, in denen jeweils für den Propensity-Score adjustiert wurde. Details zu den Methoden des adjustierten Vergleichs können aus dem im Modul 5 abgelegten separaten Bericht entnommen werden (42).

Statistische Modelle

Dichotome/Kategoriale Endpunkte und Time-to-event Endpunkte

Die Berechnung von Effektschätzern für dichotome/kategoriale und Time-To-Event Endpunkte basierte auf folgenden Modellen:

- OR - Logistische Regression
- RR - Log-binomiales Modell
- RD - Binomiales Modell
- HR - COX-Regression

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte (z.B. EQ-5D-VAS, EQ-5D-Utility Index) wurde die Veränderung vom Ausgangswert mittels gemischten Modellen für Messwertwiederholungen (Mixed Effect Model Repeat Measurement; MMRM) geschätzt.

Sensitivitätsanalysen

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie mit einer längeren Nachbeobachtungszeit als die längste Nachbeobachtungszeit aus den beiden AURA-Studien zensiert wurden (42).

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02151981 (D5160C00003; <i>AURA3</i>)	nein	ja	laufend ^a	<p>Phase III-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert.</p> <p>Die Behandlung mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgt in max. 6 21-Tage-Zyklen. Darüber hinaus kann Pemetrexed als Erhaltungstherapie gegeben werden. Grundsätzlich erfolgt die Chemotherapie bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert.</p> <p>Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Mai 2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg Osimertinib oral • Zunächst Platinbasierte Kombinationschemotherapie, anschließend ggf. Erhaltungstherapie mit Pemetrexed i.v. (Cross-Over in den Osimertinib-Arm nach Progression)

Studie ^a	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02296125 (D5160C00007; FLAURA)	nein	ja	laufend ^a	Phase III-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib, Gefitinib oder Erlotinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Mai 2017	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg Osimertinib oral+Placebo oral • <u>SoC</u> 150 mg Erlotinib oral+Placebo oral oder 250 mg Gefitinib oral+Placebo oral
NCT02511106 (D5164C00001; ADAURA)	Nein	Ja	laufend ^a	Phase III-Studie: Die Behandlung mit Osimertinib oder Placebo erfolgt bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zu einem begründeten Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Abschluss der Behandlung. Die Behandlungsdauer beträgt 3 Jahre. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: September 2021	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg Osimertinib oral • Placebo oral

Studie ^a	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02454933 (D5165C00001; <i>CAURAL</i>)	Nein	Ja	laufend ^a (Patienten- rekrutierung derzeit eingestellt)	Phase III-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib oder mit Osimertinib +MEDI4736 kann auch nach einer Krankheitsprogressi on gemäß RECIST weitergeführt werden, sofern der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: August 2017	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg Osimertinib oral + 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 80 mg Osimertinib oral
NCT02179671; (D4191C00011)	Nein	Ja	laufend ^a	Phase II-Studie: Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • 250 mg Gefitinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 80 mg Osimertinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 75 mg Selumetinib oral + 75mg/m² Docetaxel i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 10mg/kg Tremelimumab i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.
<p>a: Angaben gemäß clinicaltrials.gov (Abrufdatum: 19.01.2016)</p> <p>b: Die IMPRESS-Studie (D791LC00001; NCT01544179) ist ebenfalls eine von AstraZeneca gesponserte randomisierte kontrollierte Studie. Diese wurde jedoch nicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, da sie keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern mit einer Therapie, die der vom Gemeinsamen Bundesausschuss benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, darstellt. Die Studiendokumente der IMPRESS-Studie sind gleichwohl in Modul 5 analog zu den Dokumenten der anderen Studien abgelegt.</p> <p>DCO: Datenschnitt, ggf.: Gegebenenfalls, i.v.: intravenös, kg: Kilogramm, mg: Milligramm, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SoC: Standard of Care</p>					

Nicht randomisierte Studien, für die AstraZeneca Sponsor ist oder war oder für die AstraZeneca auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, werden in Abschnitt 4.3.2.3.1.1, Tabelle 4-52 genannt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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: 19. Januar 2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02151981; (D5160C00003; <i>AURA3</i>)	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)
NCT02296125; (D5160C00007; <i>FLAURA</i>)	Studienpopulation (Erstlinientherapie)
NCT02511106; (D5164C00001; <i>ADAURA</i>)	Studienpopulation und Intervention (Krankheitsstadium I-IIIa, sowie Osimertinib als adjuvante Therapie)
NCT02454933 (D5165C00001; <i>CAURAL</i>)	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)
NCT02179671; (D4191C00011)	Intervention (Osimertinib in Kombination mit einer Immuntherapie)

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.

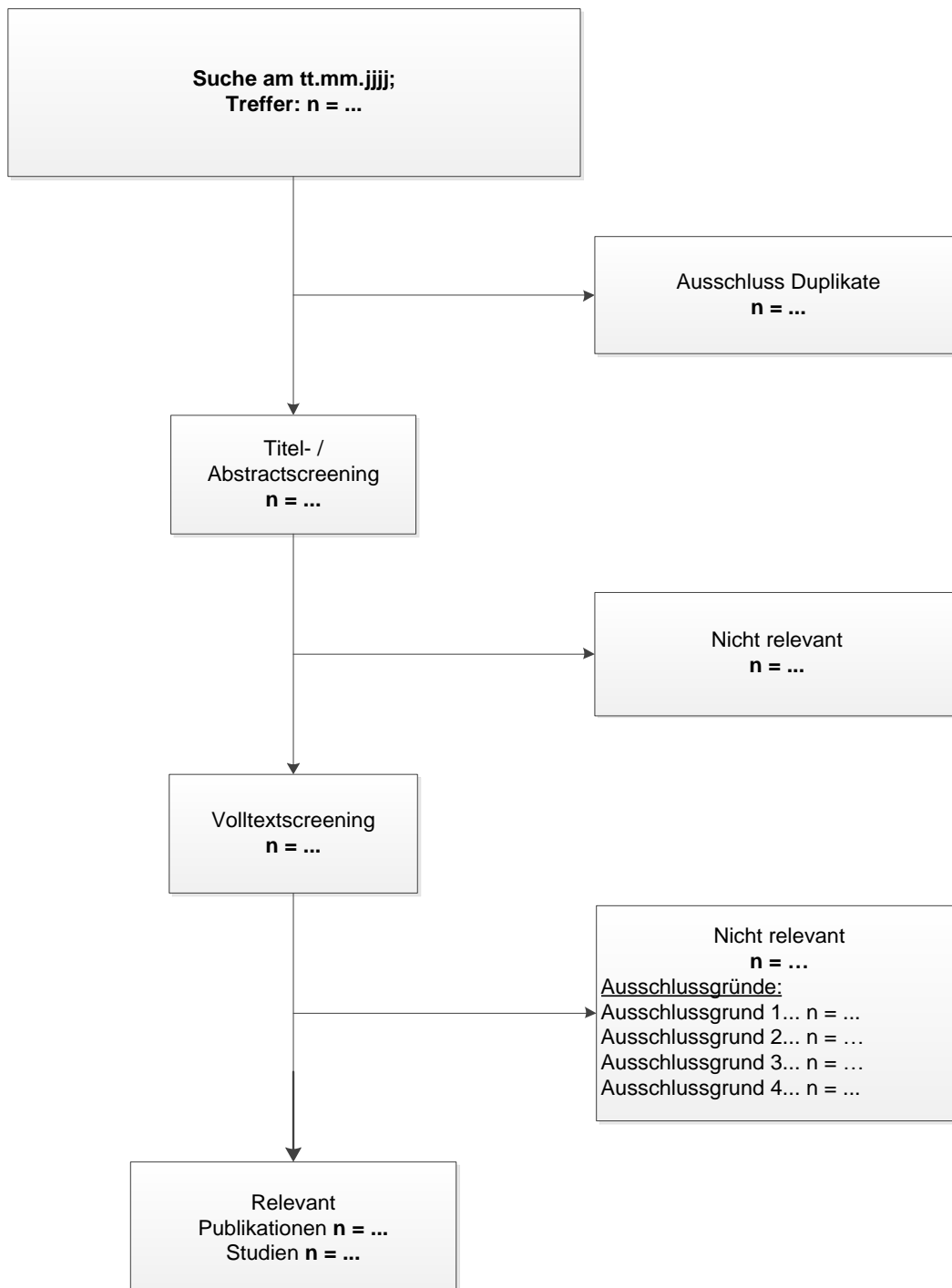


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

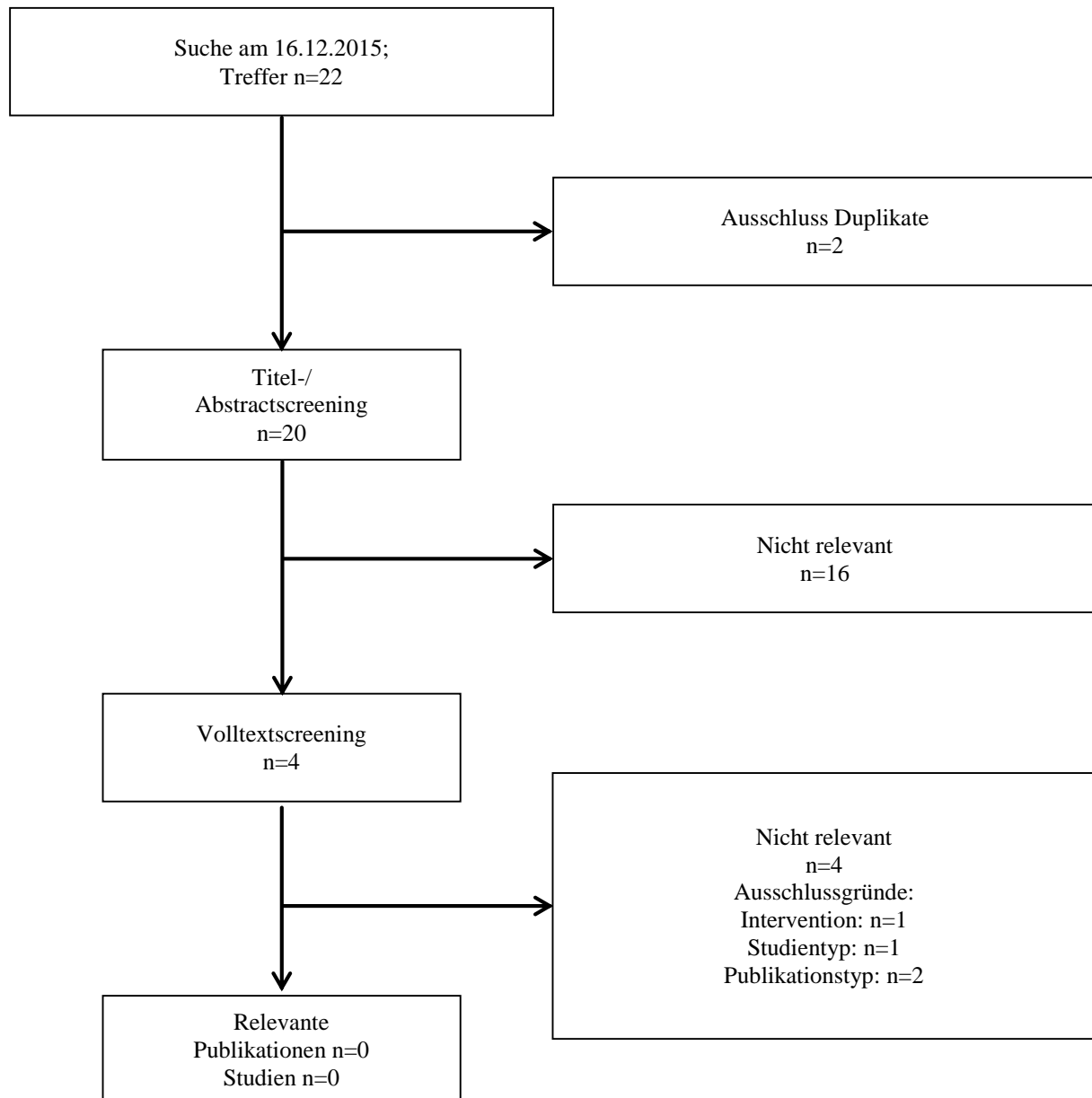


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Osimertinib

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Osimertinib fand am 16.12.2015 statt und erzielte insgesamt 22 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=2) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 20 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 16 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der übrigen vier Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Alle vier Publikationen wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C).

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine randomisierte und kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-32) 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 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.

Die Suche in Studienregistern lieferte keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.12.2015

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-35: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p>						

Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. 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 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Alter	Geschlecht	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Gruppe		(Jahre)	w/m (%)	
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-39: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-40: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx > – 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
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 4-43: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend, da keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

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

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

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

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, da ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher aufgrund des einarmigen Designs der pivotalen Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) nicht durchführbar ist.

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend, da die Nutzenbewertung nicht auf Basis von nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend, da die Nutzenbewertung nicht auf Basis von nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend, da die Nutzenbewertung nicht auf Basis von nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

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, da die Nutzenbewertung nicht auf Basis von nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend, da die Nutzenbewertung nicht auf Basis von nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt wurde.

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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT01802632 (D5160C00001; <i>AURA</i>)	Ja	Ja	Laufend ^a (in Nachbeobachtung)	Phase I/II-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Der erste Patient wurde am 06.03.2013 (Ph I)	<ul style="list-style-type: none"> • AURA, Ph I: 20-240 mg Osimertinib als Kapsel/Tablette (Dosisescalation und -expansion) • AURA, Ph II (AURAex) : 80 mg Osimertinib als Tablette (Dosisextension)

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				bzw. am 14.05.2014 (AURAex, Ph II) behandelt. <u>DCO für AURA,</u> <u>Ph I:</u> 02.12.2014 01.05.2015 <u>DCO für AURAex,</u> <u>Ph II:</u> 09.01.2015 01.05.2015	•
NCT02094261 (D5160C00002; <i>AURA2</i>)	Ja	Ja	Laufend ^a (in Nachbeo- bachtung)	Phase II-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST- Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Der erste Patient wurde am 13.06.2014 behandelt. <u>DCO:</u> 09.01.2015 01.05.2015	• 80 mg Osimertinib als Tablette
NCT02442349 (D5160C00017; <i>AURA17</i>)	Nein	Ja	Laufend ^a	Phase II-Studie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST- Kriterien, kann jedoch darüber	• 80 mg Osimertinib als Tablette

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Januar 2016	
NCT02451852 (D5160C00021)	Nein	Ja	laufend ^a	US Expanded Access Program: Eine konkrete Studiendauer liegt nicht vor. Das Ende ist definiert als der Tag, an dem der letzte Patient, der eine Behandlung mit Osimertinib gemäß Studienprotokoll erhält, zur letzten Visite kommt.	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg Osimertinib als Tablette
AZD9291 CUP	Nein	Ja	laufend	AZD9291 Compassionate Use Programm: Bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit im deutschen Markt.	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg Osimertinib als Tablette
NCT02474355 (D5160C00022; <i>ASTRIS</i>)	Nein	Ja	laufend ^a	Beobachtungsstudie: Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib, erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg Osimertinib als Tablette

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Januar 2019	
a: Angaben gemäß clinicaltrials.gov (Abrufdatum: 19.01.2016) CUP: Compassionate Use Programm, DCO: Datenschnitt, mg: Milligramm, Ph: Phase, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors					

Stand der Information: 19.Januar 2016

Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02442349 (D5160C00017; <i>AURAI7</i>)	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)
NCT02451852 (D5160C00021)	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)
AZD9291 CUP	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)
NCT02474355 (D5160C00022; <i>ASTRIS</i>)	Publikationstyp (bislang keine Daten verfügbar)

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

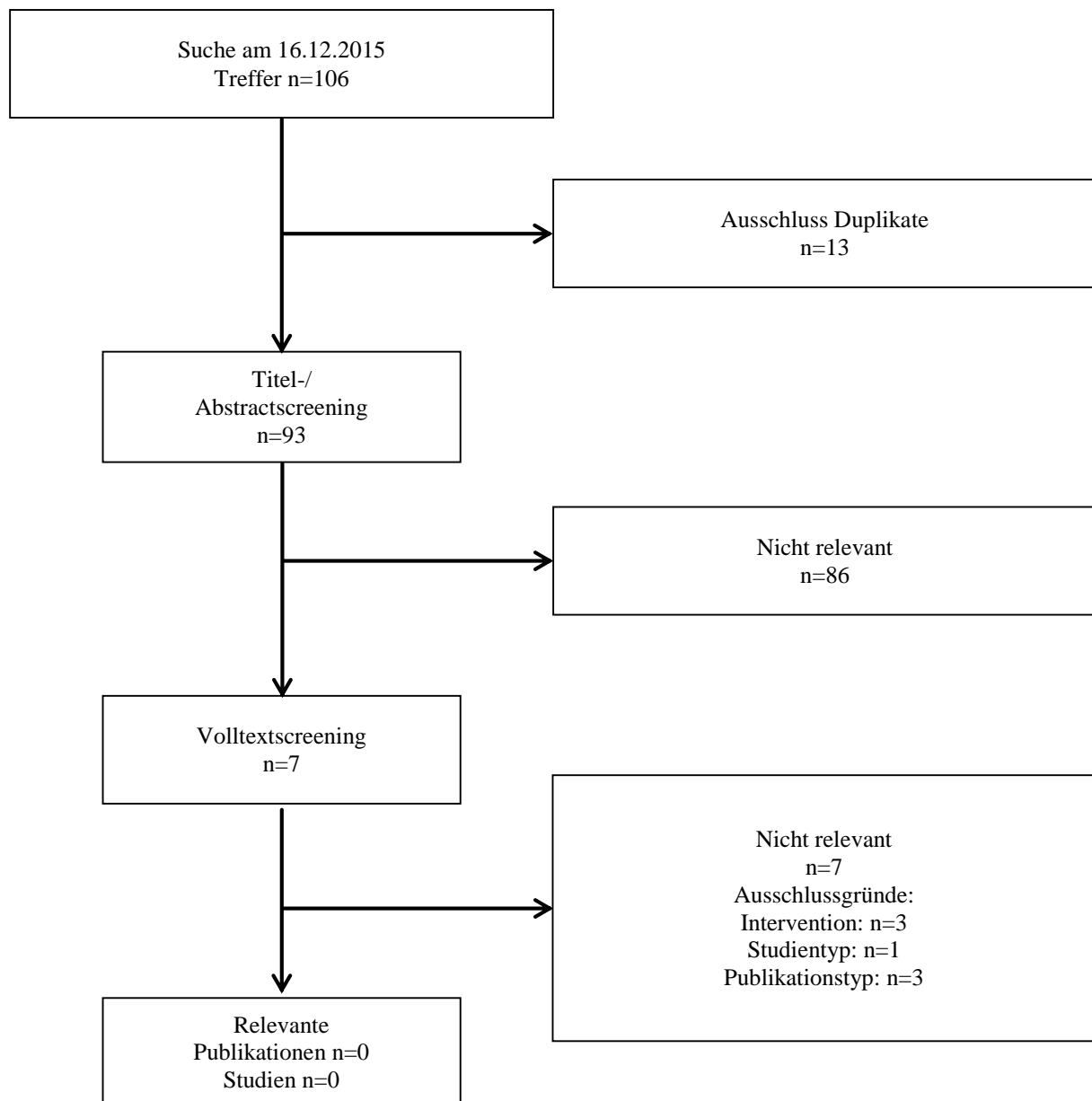


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel fand am 16.12.2015 statt und erzielte insgesamt 106 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=13) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 93 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 86 Publikationen als nicht relevant eingestuft.

Zur Bewertung der übrigen sieben Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Von diesen wurden alle sieben Publikationen ebenfalls als nicht relevant eingestuft (Anhang 4-C).

Es wurde somit keine weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Weitere Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care)

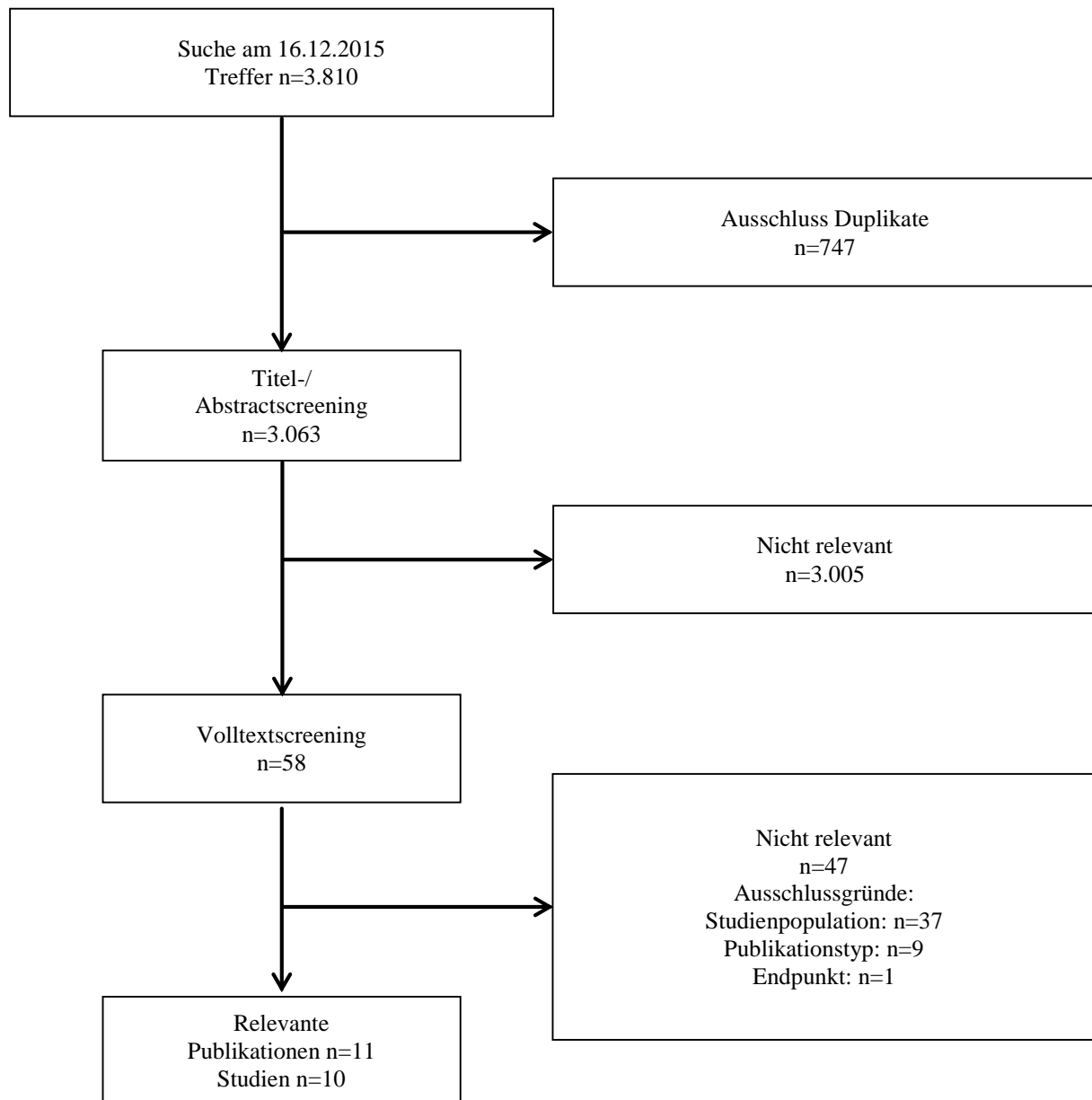


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care) fand am 16.12.2015 statt und erzielte insgesamt 3.810 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=747) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 3.063 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 3.005 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der übrigen 58 Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Von diesen wurden 47 Publikationen ebenfalls als nicht relevant eingestuft. Diese sind in Anhang 4-C unter Angabe des Ausschlussgrundes gelistet.

Es wurden elf Publikationen zu zehn Studien mit Therapien, die der vom G-BA benannten zVT entsprechen, identifiziert:

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *The oncologist.* 2013; 18(11): 1214-20.

Halmos B, Pennell NA, Fu P, Saad S, Gadgeel S, Otterson GA, et al. Randomized phase II trial of Erlotinib beyond progression in advanced erlotinib-responsive non-small cell lung cancer. *The oncologist.* 2015; 20(11): 1298-303.

Mariano C, Bosdet I, Karsan A, Ionescu D, Murray N, Laskin JJ, et al. A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. *Lung cancer.* 2014; 83(1): 73-7.

Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR-mutations. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* 2015; 17(9): 702-9.

Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim JS, et al. Pemetrexed singlet versus nonpemetrexed-based platinum doublet as second-line chemotherapy after first-line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor failure in non-small cell lung cancer patients with EGFR-mutations. *Cancer research and treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2015.

Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76(4): 771-6.

Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(8): 990-8.

Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yu CJ, Liao WY, et al. Prior EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemo-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2014; 7: 799-805.

Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non-small cell lung cancer. *International Journal of Cancer; Journal international du cancer*. 2010; 126(1): 247-55.

Best Supportive Care

Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finncern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *Journal of thoracic oncology: Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013; 8(2): 229-37.

Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012; 13(5): 528-38.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-52) 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.

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
NCT01802632 (D5160C00001; AURA)	clinicaltrials.gov (116), clinicaltrialsregister.eu (117), ICTRP (118), PharmNet.Bund (119)	Ja	Ja ^b	Laufend (in Nachbeobachtung)
NCT02094261 (D5160C00002; AURA2)	clinicaltrials.gov (120), clinicaltrialsregister.eu (121), ICTRP (122), PharmNet.Bund	Ja	Nein	Laufend (in Nachbeobachtung)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p> <p>b: Die identifizierten Vollpublikationen zur AURA-Studie beziehen sich auf die Phase I und werden daher in diesem Modul nicht weiter berücksichtigt.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.12.2015

Weitere Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care)

Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
NCT01544179 (D791LC00001; IMPRESS)	clinicaltrials.gov (123), clinicaltrialsregister.eu (124), ICTRP (125), PharmNet.Bund (126)	Nein ^b	Ja	Laufend (in Nachbeobachtung für den Endpunkt OS)
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.</p> <p>b: Die IMPRESS-Studie ist ebenfalls eine von AstraZeneca gesponserte RCT. Diese wurde jedoch nicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, da sie keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern mit einer Therapie, die der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, darstellt. Die Studiendokumente der IMPRESS-Studie sind gleichwohl in Modul 5 analog zu den Dokumenten der anderen Studien abgelegt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-55 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.12.2015

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zVT

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-56: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Osimertinib						
AURAex (D5160C 00001, Ph II)	Ja	Ja	Nein	Ja (44)	Ja (116-119)	Nein
AURA2 (D5160C 00002)	Ja	Ja	Nein	Ja (43)	Ja (120-122)	Nein
Studien mit zVT						
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>						
IMPRESS (D791LC 00001)	Nein	Ja	Nein	Ja (35)	Ja (123-126)	Ja (15)
Goldberg 2013	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (11)
Halmos 2015	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (38)
Mariano 2014	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (12)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Masuda 2015	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (13)
Park 2015	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (45)
Shukuya 2015	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (14)
Tseng 2014	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (16)
Wu 2010	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (17)
Best Supportive Care						
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja ^d clinicaltrials.gov (127)	Ja (36, 37)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Der Registereintrag der LUX-Lung 1-Studie wurde durch eine händische Studienregistersuche identifiziert.</p> <p>Ph: Phase</p>						

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die AURA- (D5160C00001) und die AURA2-Studie (D5160C00002) sind die pivotalen Studien, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib zugrunde liegen. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase I-Teil und einem Phase II-Extensionsteil, welcher in diesem Modul als AURAex (D5160C00001, Ph II) bezeichnet wird. Die beiden nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-57, Tabelle 4-58) enthalten in Bezug auf die Studie mit Osimertinib nur Angaben zur AURAex- und AURA2-Studie. In Tabelle 4-59 sind jedoch neben den Patientencharakteristika der AURAex- und AURA2-Studie auch die der aggregierten Auswertung AURApool aufgeführt.

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

Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR- /T790M-mutations- positivem NSCLC, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben.	Gesamt: n=201 2L: n=61 ≥3L: n=140 Intervention: 80 mg Osimertinib als Tablette	Screening-Phase: 28 d Behandlungsphase: Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Safety-Follow-up- Phase: 28 d Weitere Nachbeobachtung: Nach Absetzen der Studienmedikation (bei Progression, oder aufgrund anderer Gründe) erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf.	Studienzentren: 46 Zentren aus 10 Ländern: USA, Japan, Süd Korea, Australien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Taiwan, UK Zeitraum: 02/2013-laufend	Primäre Endpunkte: Sicherheit/Verträglichkeit, ORR Sekundäre Endpunkte: OS, PFS, DCR Explorativ: Lebensqualität und Symptomatik

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression)		
AURA2 (D5160C00002)	Einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-/T790M-mutationspositivem NSCLC, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben.	Gesamt: n=210 2L: n=68 ≥3L: n=142 Intervention: 80 mg Osimertinib als Tablette	Screening-Phase: 28 d Behandlungsphase: Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Safety-Follow-up-Phase: 28 d Weitere Nachbeobachtung: Nach Absetzen der Studienmedikation (bei Progression oder aufgrund anderer Gründe) erfolgte eine	Studienzentren: 44 Zentren aus 8 Ländern: USA, Japan, Spanien, Italien, Kanada, Südkorea, Hong Kong, Taiwan Zeitraum: 04/2014-laufend	Primärer Endpunkt: ORR Sekundäre Endpunkte: OS, PFS, DCR, Sicherheit/Verträglichkeit, Lebensqualität und Symptomatik

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression)		
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Phase III-Studie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations-positivem NSCLC, die während einer Behandlung mit IRESSA™ eine Progression erfahren haben.	Gesamt: n=265 Intervention: • IRESSA™+ Cis/Pmx, n=133 • Placebo+ Cis/Pmx, n=132	Screening-Phase: 28 d Behandlungsphase: bis Progression; begleitende Kombinationschemotherapie in max. 6 Zyklen à 21 d Safety-Follow-up-Phase: 30 d Weitere Nachbeobachtung: Nach Absetzen der Studienmedikation (bei Progression oder aufgrund anderer Gründe) erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress	Studienzentren: 61 Zentren aus 11 Ländern: China, Frankreich, Deutschland, Hong Kong, Ungarn, Italien, Japan, Russland, Korea, Spanien, Taiwan Zeitraum: 03/2012-05/2014	Primärer Endpunkt: PFS Sekundäre Endpunkte: OS, ORR, DCR, Sicherheit/Verträglichkeit, Lebensqualität und Symptomatik

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				(wenn Therapieabbruch vor Progression)		
Goldberg 2013	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem metastasierten EGFR-mutations-positivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben	Gesamt: n=78 Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib+ Chemotherapie, n=34 • Chemotherapie, n=44 	Nicht zutreffend	Studienzentren: 2 Zentren in den USA: Massachusetts General Hospital, Dana-Farber Cancer Institute Betrachteter Zeitraum: 08/2004-09/2011	Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR
Halmos 2015	Randomisierte, kontrollierte, parallele, multizentrische Phase II-Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutations-positivem NSCLC	Gesamt: n=46 Intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib+ Chemotherapie, n=22 • Chemotherapie, n=24 	Nicht zutreffend	Studienzentren: 7 Studienzentren Betrachteter Zeitraum: 2008-02/2013	Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Mariano 2014	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit nicht-squamösem NSCLC, deren EGFR- Mutationsstatus im Rahmen des IRESSA Alliance Program erhoben wurde	Gesamt: n=548 Intervention: Chemotherapie nach first-line Gefitinib bei Patienten mit EGFR- mutations-positivem NSCLC, n=28	Nicht zutreffend	Region: Provinz British Columbia, Kanada Betrachteter Zeitraum: 03/2010-06/2011	Endpunkte: ORR, DCR
Masuda 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR- mutations-positivem NSCLC, die während einer Behandlung mit Gefitinib eine Progression erfahren haben	Gesamt: n=42 Intervention: Platinbasierte Kombinations- chemotherapie nach first-line Gefitinib, n=42	Nicht zutreffend	Studienzentren: 5 Zentren in Japan: Gunma University Hospital, Gunma Prefectural Cancer Center, National Hospital Organization Nishigunma Hospital, Isesaki Municipal Hospital, Meabashi Red Cross Hospital Betrachteter Zeitraum: 01/2006-12/2012	Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Park 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR- mutations-positivem NSCLC, die während einer Behandlung mit EGFR TKI eine Progression erfahren haben	Gesamt: n=83 Intervention: • Platinbasierte Kombinations- chemotherapie, n=46 • Pemetrexed Monotherapie, n=37	Nicht zutreffend	Studienzentren: 3 Zentren in Südkorea: Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University Boramae Medical Center Betrachteter Zeitraum: 01/2006-04/2014	Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR
Shukuya 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem NSCLC, die mindestens einmal auf eine Mutation im EGFR getestet wurden	Gesamt: n=80 Intervention: • Doc/Pmx bei EGFRwt 2L, n=63 • Doc/Pmx bei EGFRm 3L, n=17	Nicht zutreffend	Studienzentren: 1 Zentrum in Japan: Juntendo University Hospital, Japan Betrachteter Zeitraum: 01/2009-12/2013	Endpunkte: OS, PFS, ORR

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Tseng 2014	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem EGFR- mutations-positiven Adenokarzinom der Lunge	Gesamt: n=105 Intervention: • Platin/Pmx nach TKI-Vorbe- handlung, n=61 • Platin/Pmx ohne TKI-Vorbe- handlung, n=44	Nicht zutreffend	Studienzentren: 2 Zentren in Taiwan: Taichung Veterans General Hospital, National Taiwan University Hospital Betrachteter Zeitraum: 05/2007-06/2013	Endpunkte: OS, PFS, ORR, DCR
Wu 2010	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während einer Behandlung mit Gefitinib eine Progression erfahren haben	Gesamt: n=195 Intervention: Chemotherapie nach first-line Gefitinib in Patienten mit EGFR- mutations-positivem NSCLC, n=41	Nicht zutreffend	Studienzentren: 1 Zentrum in Taiwan: National Taiwan University Hospital Betrachteter Zeitraum: 01/2004-07/2008	Endpunkte: OS, ORR

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Phase IIb/III-Studie	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten haben und nach einer mind. 12-wöchigen EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben.	Gesamt: n=585 Intervention: • Afatinib+BSC, n=390 • Placebo+BSC, n=195	Behandlungsphase: grundsätzlich bis Progression	Studienzentren: 86 Zentren aus 15 Ländern: China, Hong Kong, Korea, Singapur, Taiwan, Thailand, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, UK, Spanien, Kanada, USA Zeitraum: 04/2008-10/2013	Primärer Endpunkt: OS Sekundäre Endpunkte: PFS, ORR, Sicherheit, Lebensqualität, Symptomatik
<p>2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie oder spätere Therapielinien, BSC: Best Supportive Care, Cis: Cisplatin, d: Tage, DCR: Krankheitskontrollrate, Doc: Docetaxel, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, ggf.: Gegebenenfalls, mg: Milligramm, mind. Mindestens, n: Patientenzahl, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, OS: Gesamtüberleben, ORR: Objektive Ansprechrate, PFS: Progressionsfreies Überleben, Pmx: Pemetrexed, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p> <p>Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (33-35, 43, 44, 61-65, 128) und Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Soria 2015, Tseng 2014, Wu 2010, Miller 2012, Hirsh 2013 (11-17, 36-38, 45)</p>						

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Studie	Arm 1	Arm 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
AURAex (D5160C00001, Ph II)	80 mg Osimertinib, p.o. als Tablette	Nicht zutreffend	<p>Screening-Phase: 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll (64) erlaubt waren. Sämtliche Behandlungen wurden während der Screening- und Behandlungsphase im eCRF erfasst.</p> <p>Behandlungsphase: Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; Patienten sollten mindestens 1 Stunde vor der Einnahme und 2 Stunden danach keine Nahrung zu sich nehmen.</p> <p>Die Behandlung fand in Zyklen à 21 d (Zyklus 1-6) bzw. 42 d (ab Zyklus 7) ohne zeitliche Begrenzung statt. Die Einnahme der Prüfsubstanz konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) • Bestätigte Krankheitsprogression • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllten <p>Safety-Follow-up-Phase: Nach dauerhaften Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen.</p> <p>Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase: Nach Absetzen der Prüfsubstanz erfolgte eine zeitlich unbeschränkte Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase in der der Überlebensstatus sowie weitere anti-neoplastischen Therapien erfasst wurden.</p>

Studie	Arm 1	Arm 2	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der <i>Run-in-Phase etc.</i>
AURA2 (D5160C00002)	80 mg Osimertinib p.o. als Tablette	Nicht zutreffend	<p>Screening-Phase: 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll erlaubt waren (65). Sämtliche Behandlungen wurden während der Screening- und Behandlungsphase im eCRF erfasst.</p> <p>Behandlungsphase: Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; Patienten sollten mindestens 1 Stunde vor der Einnahme und 2 Stunden nach keine Nahrung zu sich nehmen.</p> <p>Die Behandlung fand in Zyklen à 21 d (Zyklus 1-6) bzw. 42 d (ab Zyklus 7) ohne zeitliche Begrenzung statt. Die Einnahme der Prüfsubstanz konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) • Bestätigte Krankheitsprogression • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllten <p>Safety-Follow-up-Phase: Nach dauerhaften Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen.</p> <p>Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase: Nach Absetzen der Prüfsubstanz und bestätigter Progression erfolgte eine zeitlich unbeschränkte Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase, in der folgende Daten erhoben wurden: im Abstand von 3 bzw. 6 Wochen Daten zur Lebensqualität und Symptomatik, - weitere anti-neoplastischen Therapien, das Therapieansprechen und Informationen zu einer erneuten Progression sowie der Überlebensstatus.</p>

Studie	Arm 1	Arm 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	250 mg Gefitinib p.o. +500 mg/m ² (KOF) Pemetrexed (i.v.) +75 mg/m ² (KOF) Cisplatin (i.v.)	Placebo (p.o.) +500 mg/m ² (KOF) Pemetrexed (i.v.) +75 mg/m ² (KOF) Cisplatin (i.v.)	<p>Screening-Phase: 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll erlaubt waren (33). Bestrahlung von Knochenmetastasen musste bis zwei Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden sein.</p> <p>Behandlungsphase: Einmal tägliche Einnahme von Gefitinib in Tablettenform oder der Placebo-Tablette; Patienten sollten die Medikation nach Möglichkeit morgens vor dem Essen oder beim Essen einnehmen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapie erfolgte in max. 6 Zyklen à 3 Wochen, wobei Pemetrexed und Cisplatin jeweils am ersten Tag eines Zyklus wie folgt verabreicht wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 500 mg/m² (KOF) Pemetrexed (i.v.) in einem Zeitraum von 10 min. 2. Danach in einem Abstand von 30 min 75 mg/m² (KOF) Cisplatin (i.v.) in einem Zeitraum von 2 Stunden <p>Patienten erhielten zusätzlich eine antiemetische Behandlung und wurden ausreichend hydriert. Außerdem wurde eine Corticosteroid-Behandlung empfohlen, um das Auftreten und den Schweregrad von Hautreaktionen zu reduzieren. Ebenso erhielten die Patienten eine Vitaminbehandlung mit Folsäure (täglich 350-1.000 mg p.o.) und Vitamin B12 (1.000 mg i.m.).</p> <p>Die Einnahme der Prüfsubstanz (Gefitinib oder Placebo) konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Risiko für Patienten (nach Einschätzung des Prüfarztes) • Schwerwiegende Protokollverletzung • Bestätigte Krankheitsprogression durch RECIST 1.1; symptomatische Verschlechterung musste durch eine zusätzliche radiologische Untersuchung bestätigt werden. • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz

Studie	Arm 1	Arm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>nicht erfüllten</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Kontaktmöglichkeit des Patienten in der Follow-up-Phase (Lost to Follow-up) <p>Safety-Follow-up-Phase: Bei permanentem Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 30-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen.</p> <p>Post-Treatment-Follow-up-Phase: Bei Patienten mit Therapieabbruch vor einer bestätigten Krankheitsprogression, wurde der Tumorstatus weiterhin alle 6 Wochen mittels bildgebender Verfahren bis zum Auftreten einer bestätigten Progression nach RECIST evaluiert.</p> <p>Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase: Bei einem Therapieabbruch nach bestätigter Progression folgte eine Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase, in der alle 8 Wochen Informationen zum Überlebensstatus des Patienten dokumentiert wurden.</p> <p>Survival-Follow-up post Primary DCO: Nach dem primären DCO wurden, sofern möglich, weiterhin Daten zum Gesamtüberleben der Patienten erhoben.</p>
Goldberg 2013	Erlotinib+ Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapien umfassten nicht näher spezifizierte Monotherapien, platinbasierte Kombinationschemotherapien und Pemetrexed-haltige Therapieregime.
Halmos 2015	Chemotherapie	Erlotinib+ Chemotherapie	<p>Arm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² je an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus <p>Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² je an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus 1 mal täglich Erlotinib 100–150 mg oral an Tagen 2 -19 eines jeweiligen Zyklus (Dosisauswahl erfolgte basierend auf der Dosis vor Studieneintritt, allerdings ≥100 mg)

Studie	Arm 1	Arm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Mariano 2014	Chemotherapie		Chemotherapien umfassten sowohl Monotherapien mit Pemetrexed oder Vinorelbin, als auch platinbasierte Kombinationschemotherapien.
Masuda 2015	Platinbasierte Kombinationschemotherapien		Platinbasierte Kombinationschemotherapien bestanden im Einzelnen aus: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin+Gemcitabin • Cisplatin+Pemetrexed • Cisplatin+Pemetrexed+Bevacizumab • Carboplatin+Pemetrexed • Carboplatin+Pemetrexed+Bevacizumab • Carboplatin+Paclitaxel • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab • Carboplatin+Gemcitabin
Park 2015	Platinbasierte Kombinationschemotherapien	Monotherapie mit Pemetrexed	Platinbasierte Kombinationschemotherapien bestanden im Einzelnen aus: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin+Gemcitabin • Carboplatin+Gemcitabin • Carboplatin+Taxane
Shukuya 2015	Chemotherapie bei EGFRwt Patienten in der Zweitlinie	Chemotherapie bei EGFRm Patienten mit TKI-Vorbehandlung in der Drittlinie	Monotherapie aus: <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg/m² Docetaxel • 500 mg/m² Pemetrexed
Tseng 2014	Platinbasierte Kombinationschemotherapien ohne TKI-Vorbehandlung	Platinbasierte Kombinationschemotherapien mit TKI-Vorbehandlung	Platinbasierte Kombinationschemotherapien bestanden im Einzelnen aus: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin+Pemetrexed • Carboplatin+Pemetrexed
Wu 2010	Chemotherapie		Chemotherapien bestanden im Einzelnen aus: <ul style="list-style-type: none"> • Platin+Gemcitabin • Gemcitabin • Platin+Taxane • Taxane • Platin+Vinorelbin • Vinorelbin

Studie	Arm 1	Arm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	50 mg Afatinib+ BSC	Placebo+ BSC	Behandlungsphase: Einmal tägliche Einnahme von Afatinib als Tablette oder der Placebo-Tablette
<p>BSC: Best Supportive Care, bzw.: Beziehungsweise, d: Tag, DCO: Datenschnitt, eCRF: Elektronischer Prüfbogen, EGFRm: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-mutations-positiv, EGFRwt: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Wildtyp, ggf.: Gegebenenfalls, i.m.: Intramuskulär, i.v.: Intravenös, KOF: Körperoberfläche, m²: Quadratmeter, mg: Milligramm, p.o.: Per Os, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (33-35, 43, 44, 61-65, 128) und Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Soria 2015, Tseng 2014, Wu 2010, Miller 2012, Hirsh 2013 (11-17, 36-38, 45)</p>			

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

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AURAex, AURA2, AURApool und IMPRESS - weitere Untersuchungen

Parameter	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Demografische Angaben				
Anzahl (N) Studienteilnehmer	Gesamt: n=201 2L: n=61 ≥3L: n=140	Gesamt: n=210 2L: n=68 ≥3L: n=142	Gesamt: n=411 2L: n=129 ≥3L: n=282	Gesamt: n=265 2L (Gefitinib): n=133 2L (Placebo): n=132
Alter in Jahren Median (Min, Max)	Gesamt: 62 (37, 89) 2L: 61 (45, 89) ≥3L: 63 (37, 84)	Gesamt: 64 (35, 88) 2L: 64,5 (36, 88) ≥3L: 63,5 (25, 84)	Gesamt: 63 (35, 89) 2L: 62 (36, 89) ≥3L: 63 (35, 84)	Gesamt: 59 (33, 79) 2L (Gefitinib): 60 (33, 79) 2L (Placebo): 58 (35, 79)
Altersgruppe in Jahren N (%)	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 30 (14,9) • ≥50 bis <65: 86 (42,8) • ≥65 bis <75: 64 (31,8) • ≥75: 21 (10,4) 2L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 5 (8,2) • ≥50 bis <65: 29 (47,5) • ≥65 bis <75: 18 (29,5) • ≥75: 9 (14,8) ≥3L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 25 (17,9) • ≥50 bis <65: 57 (40,7) • ≥65 bis <75: 46 (32,9) • ≥75: 12 (8,6) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 20 (9,5) • ≥50 bis <65: 88 (41,9) • ≥65 bis <75: 69 (32,9) • ≥75: 33 (15,7) 2L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 5 (7,4) • ≥50 bis <65: 29 (42,6) • ≥65 bis <75: 20 (29,4) • ≥75: 14 (20,6) ≥3L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 15 (10,6) • ≥50 bis <65: 59 (41,5) • ≥65 bis <75: 49 (34,5) • ≥75: 19 (13,4) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 50 (12,2) • ≥50 bis <65: 174 (42,3) • ≥65 bis <75: 133 (32,4) • ≥75: 54 (13,1) 2L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 10 (7,8) • ≥50 bis <65: 58 (45,0) • ≥65 bis <75: 38 (29,5) • ≥75: 23 (17,8) ≥3L: <ul style="list-style-type: none"> • <50: 40 (14,2) • ≥50 bis <65: 116 (41,1) • ≥65 bis <75: 95 (33,7) • ≥75: 31 (11,0) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • <65: 188 (70,9) • ≥65: 77 (29,1) 2L (Gefitinib): <ul style="list-style-type: none"> • <65: 90 (67,7) • ≥65: 43 (32,3) 2L (Placebo): <ul style="list-style-type: none"> • <65: 98 (74,2) • ≥65: 34 (25,8)

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Geschlecht N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 68 (33,8) • Weiblich: 133 (66,2) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 20 (32,8) • Weiblich: 41 (67,2) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 48 (34,3) • Weiblich: 92 (65,7) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 64 (30,5) • Weiblich: 146 (69,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 24 (35,3) • Weiblich: 44 (64,7) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 40 (28,2) • Weiblich: 102 (71,8) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 132 (32,1) • Weiblich: 279 (67,9) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 44 (34,1) • Weiblich: 85 (65,9) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 88 (31,2) • Weiblich: 194 (68,8) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 94 (35,5) • Weiblich: 171 (64,5) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 46 (34,6) • Weiblich: 87 (65,4) <p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 48 (36,4) • Weiblich: 84 (63,6)
Raucherstatus N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 134 (66,7) • Ehemaliger Raucher: 62 (30,8) • Aktiver Raucher: 5 (2,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 41 (67,2) • Ehemaliger Raucher: 20 (32,8) • Aktiver Raucher: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 93 (66,4) • Ehemaliger Raucher: 42 (30,0) • Aktiver Raucher: 5 (3,6) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 160 (76,2) • Ehemaliger Raucher: 48 (22,9) • Aktiver Raucher: 2 (1,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 52 (76,5) • Ehemaliger Raucher: 16 (23,5) • Aktiver Raucher: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 108 (76,1) • Ehemaliger Raucher: 32 (22,5) • Aktiver Raucher: 2 (1,4) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 294 (71,5) • Ehemaliger Raucher: 110 (26,8) • Aktiver Raucher: 7 (1,7) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 93 (72,1) • Ehemaliger Raucher: 36 (27,9) • Aktiver Raucher: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 201 (71,3) • Ehemaliger Raucher: 74 (26,2) • Aktiver Raucher: 7 (2,5) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 179 (67,5) • Ehemaliger Raucher: 85 (32,1) • Aktiver Raucher: 1 (0,4) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 88 (66,2) • Ehemaliger Raucher: 44 (33,1) • Aktiver Raucher: 1 (0,8) <p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 91 (68,9) • Ehemaliger Raucher: 41 (31,1) • Aktiver Raucher: 0

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Ethnie N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 76 (38,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,5) • Asiatisch: 114 (57,3) • Andere: 4 (2,0) • Unbekannt: 4 (2,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 24 (40,7) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 32 (54,2) • Andere: 1 (1,7) • Unbekannt: 2 (3,4) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 52 (37,1) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,7) • Asiatisch: 82 (58,6) • Andere: 3 (2,1) • Nicht berichtet: 2 (1,4) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 72 (34,3) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 3 (1,4) • Asiatisch: 132 (62,9) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,5) • Andere: 2 (1,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 26 (38,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 39 (57,4) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (1,5) • Andere: 2 (2,9) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 46 (32,4) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 3 (2,1) • Asiatisch: 93 (65,5) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 0 • Andere: 0 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 148 (36,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 4 (1,0) • Asiatisch: 246 (60,1) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,2) • Andere: 6 (1,5) • Unbekannt: 4 (1,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 50 (39,4) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 71 (55,9) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,8) • Andere: 3 (2,4) • Unbekannt: 2 (1,6) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 98 (34,8) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 4 (1,4) • Asiatisch: 175 (62,1) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 0 • Andere: 3 (1,1) • Unbekannt: 2 (0,7) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 58 (21,0) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,4) • Asiatisch: 206 (77,7) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 29 (21,8) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 104 (78,2) <p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weiß: 29 (22,0) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,8) • Asiatisch: 102 (77,3)

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

Parameter	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Krankheitscharakteristika				
EGFR-Mutationen N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 197 (98,0) • Exon 19 Deletion: 142 (70,6) • L858R: 51 (25,4) • G719X: 4 (2,0) • S768I: 3 (1,5) • Exon 20 Ins.: 2 (1,0) • Nur T790M: 5 (2,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 59 (96,7) • Exon 19 Deletion: 44 (72,1) • L858R: 16 (26,2) • G719X: 1 (1,6) • S768I: 0 • Exon 20 Ins.: 1 (1,6) • Nur T790M: 0 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 208 (99,0) • Exon 19 Deletion: 137 (65,2) • L858R: 67 (31,9) • G719X: 4 (1,9) • S768I: 3 (1,4) • Exon 20 Ins.: 1 (0,5) • Nur T790M: 1 (1,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 68 (100) • Exon 19 Deletion: 45 (66,2) • L858R: 20 (29,4) • G719X: 2 (2,9) • S768I: 1 (1,5) • Exon 20 Ins.: 0 • Nur T790M: 1 (1,5) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 405 (98,5) • Exon 19 Deletion: 279 (67,9) • L858R: 118 (28,7) • G719X: 8 (1,9) • S768I: 6 (1,5) • Exon 20 Ins.: 3 (0,7) • Nur T790M: 6 (1,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 127 (98,4) • Exon 19 Deletion: 89 (69,0) • L858R: 36 (27,9) • G719X: 3 (2,3) • S768I: 1 (0,8) • Exon 20 Ins.: 1 (0,8) • Nur T790M: 1 (0,8) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor)^a: 2 (0,8) • T790M (Plasma positiv)^a: 142 (43,6) • T790M (Plasma negativ)^a: 105 (40,2) • T790M (Plasma unbekannt)^a: 14 (5,4) • Exon 19 Deletion: 171 (64,5) • L858R: 82 (30,9) • L861Q: 4 (1,5) • G719X: 4 (1,5) • S768I: 1 (0,4) • Exon 20 Ins.: 2 (0,8) • Andere: 16 (6,0) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor)^a: 2 (1,5) • T790M (Plasma positiv)^a: 81 (61,8) • T790M (Plasma negativ)^a: 46 (35,1) • T790M (Plasma unbekannt)^a: 4 (3,1) • Exon 19 Deletion: 85 (63,9) • L858R: 40 (30,1) • L861Q: 2 (1,5) • G719X: 0 • S768I: 0 • Exon 20 Ins.: 2 (1,5) • Andere: 10 (7,5)

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 138 (98,6) • Exon 19 Deletion: 98 (70,0) • L858R: 35 (25,0) • G719X: 3 (2,1) • S768I: 3 (2,1) • Exon 20 Ins.:1 (0,7) • Nur T790M: 5 (3,6) 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 140 (98,6) • Exon 19 Deletion: 92 (64,8) • L858R: 47 (33,1) • G719X: 2 (1,4) • S768I: 2 (1,4) • Exon 20 In.:1 (0,7) • Nur T790M: 0 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M: 278 (98,6) • Exon 19 Deletion: 190 (67,4) • L858R: 82 (29,1) • G719X: 5 (1,8) • S768I: 5 (1,8) • Exon 20 Ins.: 2 (0,7) • Nur T790M: 5 (1,8) 	<p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • T790M (Tumor)^a: 0 • T790M (Plasma)^a: 61 (46,9) • T790M (Plasma negativ)^a: 59 (45,4) • T790M (Plasma unbekannt)^a: 10 (7,7) • Exon 19 Deletion: 86 (65,2) • L858R: 42 (31,8) • L861Q: 2 (1,5) • G719X: 4 (3,0) • S768I: 1 (0,8) • Exon 20 Ins.: 0 • Andere: 6 (4,5)
Krankheitsstadium N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 197 (98,0) • Nur lokal fortgeschritten: 4 (2,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 59 (96,7) • Nur lokal fortgeschritten: 2 (3,3) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 138 (98,6) • Nur lokal fortgeschritten: 2 (1,4) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 198 (94,3) • Nur lokal fortgeschritten: 12 (5,7) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 64 (94,1) • Nur lokal fortgeschritten: 4 (5,9) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 134 (94,4) • Nur lokal fortgeschritten: 8 (5,6) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 395 (96,1) • Nur lokal fortgeschritten: 16 (3,9) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 123 (95,3) • Nur lokal fortgeschritten: 6 (4,7) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 272 (96,5) • Nur lokal fortgeschritten: 10 (3,5) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 243 (91,7) • Nur lokal fortgeschritten: 19 (7,2) • Fehlend: 3 (1,1) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 124 (93,2) • Nur lokal fortgeschritten: 7 (5,3) • Fehlend: 2 (1,5) <p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasierend: 119 (90,2) • Nur lokal fortgeschritten: 12 (9,1) • Fehlend: 1 (0,8)
WHO PS N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 68 (33,8) • 1: 132 (65,7) • 2-4: 1 (0,5) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 84 (40,0) • 1: 126 (60,0) • 2-4: 0 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 151 (36,7) • 1: 259 (63,0) • 2-4: 1 (0,2) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 108 (40,8) • 1: 157 (59,2) • 2-4: 0

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 25 (41,0) • 1: 36 (59,0) • 2-4: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 43 (30,7) • 1: 96 (68,6) • 2-4: 1 (0,7) 	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 29 (42,6) • 1: 39 (57,4) • 2-4: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 55 (38,7) • 1: 87 (61,3) • 2-4: 0 	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 54 (41,9) • 1: 75 (58,1) • 2-4: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 97 (34,4) • 1: 184 (65,2) • 2-4: 1 (0,4) 	<p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 55 (41,4) • 1: 78 (58,6) • 2-4: 0 <p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 53 (40,2) • 1: 79 (59,8) • 2-4: 0
Histologischer Typ N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 171 (85,1) • Acinäres Adenokarzinom: 11 (5,5) • Papilläres Adenokarzinom: 10 (5,0) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 3 (1,5) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,5) • Andere: 5 (2,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 54 (88,5) • Acinäres Adenokarzinom: 3 (4,9) • Papilläres Adenokarzinom: 2 (3,3) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (1,6) • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 1 (1,6) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 2 (1,0) • Adenokarzinom: 170 (81,0) • Acinäres Adenokarzinom: 10 (4,8) • Papilläres Adenokarzinom: 17 (8,1) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (0,5) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (1,0) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,5) • Andere: 7 (3,3) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 1 (1,5) • Adenokarzinom: 58 (85,3) • Acinäres Adenokarzinom: 2 (2,9) • Papilläres Adenokarzinom: 4 (5,9) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (1,5) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 0 • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 2 (2,9) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 2 (0,5) • Adenokarzinom: 341 (83,0) • Acinäres Adenokarzinom: 21 (5,1) • Papilläres Adenokarzinom: 27 (6,6) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 4 (1,0) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (0,5) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,5) • Andere: 12 (2,9) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 1 (0,8) • Adenokarzinom: 112 (86,8) • Acinäres Adenokarzinom: 5 (3,9) • Papilläres Adenokarzinom: 6 (4,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (1,6) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 0 • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 3 (2,3) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 244 (92,1) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 13 (4,9) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,8) • Großzellig: 2 (0,8) • Karzinom der Lunge: 1 (0,4) • Sarkomatoid: 1 (0,4) • Nicht bestimmbar: 1 (0,4) <p>2L (Gefitinib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 119 (89,5) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 7 (5,3) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,8) • Großzellig: 2 (1,5) • Karzinom der Lunge: 1 (0,8) • Sarkomatoid: 1 (0,8) • Nicht bestimmbar: 1 (0,8)

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 117 (83,6) • Acinäres Adenokarzinom: 8 (5,7) • Papilläres Adenokarzinom: 8 (5,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (1,4) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,7) • Andere: 4 (2,9) 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 1 (0,7) • Adenokarzinom: 112 (78,9) • Acinäres Adenokarzinom: 8 (5,6) • Papilläres Adenokarzinom: 13 (9,2) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 0 • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (1,4) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,7) • Andere: 5 (3,5) 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Squamöses Karzinom: 1 (0,4) • Adenokarzinom: 229 (81,2) • Acinäres Adenokarzinom: 16 (5,7) • Papilläres Adenokarzinom: 21 (7,4) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (0,7) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (0,7) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,7) • Andere: 9 (3,2) 	<p>2L (Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adenokarzinom: 125 (94,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 6 (4,5) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,8) • Großzellig: 0 • Karzinom der Lunge: 0 • Sarkomatoid: 0 • Nicht bestimmbar: 0
Gehirnmetastasen N (%)	<p>Gesamt: 74 (36,8) 2L: 14 (23,0) ≥3L: 60 (42,9)</p>	<p>Gesamt: 87 (41,4) 2L: 22 (32,4) ≥3L: 65 (45,8)</p>	<p>Gesamt: 162 (39,4) 2L: 37 (28,7) ≥3L: 125 (44,3)</p>	<p>Gesamt: 75 (28,3) 2L (Gefitinib): 44 (33,1) 2L (Placebo): 31 (23,5)</p>
Angaben zu vorangegangenen Therapien				
Strahlentherapie N (%)	<p>Gesamt: 103 (51,2) 2L: 29 (39,3) ≥3L: 79 (56,4)</p>	<p>Gesamt: 97 (46,2) 2L: 26 (38,2) ≥3L: 71 (50,0)</p>	<p>Gesamt: n=207 (50,4) 2L: n=53 (41,1) ≥3L: n=154 (54,6)</p>	<p>Gesamt: 71 (26,8) 2L (Gefitinib): 44 (33,1) 2L (Placebo): 27 (20,5)</p>
Anzahl vorheriger Therapien N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 61 (30,3) • 2: 49 (24,4) • 3: 33 (16,4) • 4: 22 (10,9) • 5: 14 (7,0) • >5: 22 (10,9) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 69 (32,9) • 2: 45 (21,4) • 3: 38 (18,1) • 4: 22 (10,5) • 5: 7 (3,3) • >5: 29 (13,8) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 130 (31,6) • 2: 94 (22,9) • 3: 71 (17,3) • 4: 44 (10,7) • 5: 21 (5,1) • >5: 51 (12,4) 	<p>Alle Patienten (n=265) der IMPRESS-Studie erhielten die Studienmedikation (Chemotherapie und Gefitinib oder Placebo) als Zweitlinientherapie und Gefitinib als vorangegangene Erstlinientherapie.</p>

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 61 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 0 • 2: 49 (35,0) • 3: 33 (23,6) • 4: 22 (15,7) • 5: 14 (10,0) • >5: 22 (15,7) 	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 68 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 1(0,7) • 2: 45 (31,7) • 3: 38 (26,8) • 4: 22 (15,5) • 5: 7 (4,9) • >5: 29 (20,4) 	<p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 129 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 1 (0,4) • 2: 94 (33,3) • 3: 71 (25,2) • 4: 44 (15,6) • 5: 21 (7,4) • >5: 51 (18,1) 	
Letzte Therapie N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 159 (79,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 105 (52,2) ○ ≥30 Tage: 54 (26,9) • Kein EGFR TKI: 42 (20,9) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 61 (100) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 44 (72,1) ○ ≥30 Tage: 17 (27,9) • Kein EGFR TKI: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 98 (70,0) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 61 (43,6) ○ ≥30 Tage: 37 (26,4) • Kein EGFR TKI: 42 (30,0) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 158 (75,2) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 111 (52,9) ○ ≥30 Tage: 47 (22,4) • Kein EGFR TKI: 52 (24,8) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 68 (100) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 44 (64,7) ○ ≥30 Tage: 24 (35,3) • Kein EGFR TKI: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 90 (63,4) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 67 (47,2) ○ ≥30 Tage: 23 (16,2) • Kein EGFR TKI: 52 (36,6) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 317 (77,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 216 (52,6) ○ ≥30 Tage: 101 (24,6) • Kein EGFR TKI: 94 (22,9) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 129 (100) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 88 (68,2) ○ ≥30 Tage: 41 (31,8) • Kein EGFR TKI: 0 <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI: 188 (66,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ <30 Tage: 128 (45,4) ○ ≥30 Tage: 60 (21,3) • Kein EGFR TKI: 94 (33,3) 	Alle Patienten (n=265) erhielten als letzte Therapie Gefitinib.

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

Parameter	AURAx (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 43 (21,4) • ≥6 Monate: 158 (78,6) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 0 • ≥6 Monate: 61 (100) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 43 (30,7) • ≥6 Monate: 97 (69,3) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 50 (23,8) • ≥6 Monate: 160 (76,2) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 6 (8,8) • ≥6 Monate: 62 (91,2) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 44 (31,0) • ≥6 Monate: 98 (69,0) 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 93 (22,6) • ≥6 Monate: 318 (77,4) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 6 (4,7) • ≥6 Monate: 123 (95,3) <p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <6 Monate: 87 (30,9) • ≥6 Monate: 195 (69,1) 	Alle Patienten erhielten Gefitinib über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten.
EGFR TKI N (%)	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 117 (58,2) • Erlotinib: 116 (57,7) • Afatinib: 36 (17,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 4 (2,0) • Dacomitinib: 4 (2,0) • Andere: 5 (2,5) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 32 (52,5) • Erlotinib: 28 (45,9) • Afatinib: 0 <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 0 • Dacomitinib: 1 (1,6) • Andere: 0 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 122 (58,1) • Erlotinib: 118 (56,2) • Afatinib: 38 (18,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 3 (1,4) • Dacomitinib: 2 (1,0) • Andere: 2 (1,0) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 32 (47,1) • Erlotinib: 32 (47,1) • Afatinib: 4 (5,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 0 • Dacomitinib: 0 • Andere: 0 	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 239 (58,2) • Erlotinib: 234 (56,9) • Afatinib: 74 (18,0) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 7 (1,7) • Dacomitinib: 6 (1,5) • Andere: 7 (1,7) <p>2L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 64 (49,6) • Erlotinib: 60 (46,5) • Afatinib: 4 (3,1) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 0 • Dacomitinib: 1 (0,8) • Andere: 0 	Alle Patienten (n=265) erhielten als Erstlinientherapie nach Primärdiagnose Gefitinib.

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

Parameter	AURAex (D5160C00001, Ph II)	AURA2 (D5160C00002)	AURApool	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 85 (60,7) • Erlotinib: 88 (62,9) • Afatinib: 36 (25,7) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 4 (2,9) • Dacomitinib: 3 (2,1) • Andere: 5 (3,6) 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 90 (63,4) • Erlotinib: 86 (60,6) • Afatinib: 34 (23,9) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 3 (2,1) • Dacomitinib: 2 (1,4) • Andere: 2 (1,4) 	<p>≥3L:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib: 175 (62,1) • Erlotinib: 174 (61,7) • Afatinib: 70 (24,8) <ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib plus Cetuximab: 7 (2,5) • Dacomitinib: 5 (1,8) • Andere: 7 (2,5) 	
<p>a: Der T790M-Mutationsstatus wurde in der IMPRESS-Studie zunächst anhand von Tumorgewebe, das im Rahmen der Primärdiagnose entnommen wurde, sowie im Laufe der Studie zusätzlich anhand von Blutproben, die bei erster Progression genommen wurden, untersucht (35, 42).</p> <p>2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, Ins.: Insertion, Max: Maximum, Min: Minimum, N: Anzahl, Ph: Phase, PS: Performance Status, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 und IMPRESS (35, 43, 44), AURApool Integrated Summary of Efficacy (61), Soria 2015 (15)</p>				

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

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen der für die Nutzenbewertung relevanten Vergleichsstudien, die im Zuge der Informationsbeschaffung identifiziert wurden - Weitere Untersuchungen

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Demografische Angaben									
Anzahl Studienteilnehmer N	Chemotherapie: n=44 Chemotherapie+ Erlotinib: n=34	Chemotherapie: n=24 Chemotherapie+ Erlotinib: n=22	Gesamt: n=548 EGFRm: n=107	Gesamt: n=42	Gesamt: n=83 Platinbasiert: n=46 Pmx: n=37	EGFRwt 2L: n=63 EGFRm 3L: n=17	Gesamt: n=105 mit vorherigem EGFR TKI: n=61 ohne vorherigen EGFR TKI: n=44	Gesamt: n=195 EGFRm: n=61 Kein EGFRm: n=34	Afatinib: n=390 Placebo: n=195
Alter in Jahren Median (Min, Max) oder MW (±SD)	Chemotherapie: 58 (27, 79) Chemotherapie+ Erlotinib: 58 (39, 90)	Chemotherapie: 67 (44-83) Chemotherapie+ Erlotinib: 63,5 (46-84)	EGFRm: 65 (34, 89)	Gesamt: 63 (39, 75)	Platinbasiert: 58 (43, 74) Pmx: 67 (45, 85)	EGFRwt 2L: 65 (43, 79) EGFRm 3L: 69 (45, 81)	mit vorherigem EGFR TKI: 57,2±11,2 ohne vorherigen EGFR TKI: 61,6±11,9	EGFRm: 66,4±ND Kein EGFRm: 65,5±ND	Afatinib: 58 (30, 85) Placebo: 59 (32, 82)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Geschlecht N (%)	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 14 (36) • Weiblich: 30 (64) Chemo-therapie+ Erlotinib: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 6 (19) • Weiblich: 28 (81) 	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 5 (21) • Weiblich: 19 (79) Chemo-therapie+ Erlotinib: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 10 (45) • Weiblich: 12 (55) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 33 (31) • Weiblich: 74 (69) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 8 (19,1) • Weiblich: 34 (80,9) 	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 22 (47,8) • Weiblich: 24 (52,2) Pmx: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 9 (24,3) • Weiblich: 28 (75,7) 	EGFRwt 2L: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 44 (69,8) • Weiblich: 19 (30,2) EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 7 (41,2) • Weiblich: 10 (58,8) 	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 25 (41,0) • Weiblich: 36 (59,0) ohne vorherigen EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 21 (47,7) • Weiblich: 23 (52,3) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 15 (24,6) • Weiblich: 46 (75,4) Kein EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 10 (29,4) • Weiblich: 24 (70,6) 	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 159 (41,0) • Weiblich: 231 (59,0) Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 78 (40,0) • Weiblich: 117 (60,0)
Raucherstatus N (%)	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 25 (57) • Ehemaliger/aktiver Raucher: 19 (43) 	Nicht berichtet	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht 62 (58) • Ehemaliger/aktiver Raucher: 40 (37) • Unbekannt: 5 (5) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht 31 (73,8) • Ehemaliger/aktiver Raucher: 11 (26,2) 	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver Raucher: 17 (37,0) 	EGFRwt L: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht 15 (23,8) • Raucher: 48 (76,2) 	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht 48 (78,7) • Ehemaliger/aktiver Raucher: 13 (21,3) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht 53 (86,9) • Raucher: 8 (13,1) 	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> • Nie geraucht: 245 (63,0) • Ehemaliger Raucher: 27 (7,0) • Aktiver Raucher: 118 (30,0)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
	Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> Nie geraucht: 24 (71) Ehemaliger/aktiver Raucher: 10 (29) 				Pmx: <ul style="list-style-type: none"> aktiver Raucher: 6 (16,2) 	EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> Nie geraucht 9 (52,9) Raucher: 8 (47,1) 	ohne vorherigen EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> Nie geraucht 32 (72,7) Ehemaliger/aktiver Raucher: 12 (27,3) 	Kein EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> Nie geraucht 29 (85,3) Raucher: 5 (14,7) 	Placebo: <ul style="list-style-type: none"> Nie geraucht: 121 (62,0) Ehemaliger Raucher: 13 (7,0) Aktiver Raucher: 61 (31,0)
Ethnie N (%)	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 36 (82) Asiatisch: 5 (11) Andere/Unbekannt: 3 (7) Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 26 (76) Asiatisch: 3 (9) Andere/Unbekannt: 5 (15) 	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 20 (83) Dunkelhäutig: 1 (4) Asiatisch: 1 (4) Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 15 (68) Dunkelhäutig: 4 (18) Asiatisch: 0 (0) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> Asiatisch: 55 (51) Andere: 52 (49) 	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 121 (31,0) Ost-asiatisch: 227 (58,0) Asiatisch: 38 (10,0) Andere: 4 (1,0) Placebo: <ul style="list-style-type: none"> Weiß: 72 (37,0) Ost-asiatisch: 110 (56,0) Asiatisch: 12 (6,0) Andere: 1 (<1,0)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Krankheitscharakteristika									
EGFR-Mutationen N (%)	<p>Chemo-therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 23 (52) L858R: 14 (32) Andere: 7 (16) <p>Chemo-therapie+ Erlotinib</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 20 (59) L858R: 11 (32) Andere: 3 (9) 	<p>Chemo-therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19/21 17 (71) <p>Chemo-therapie+ Erlotinib</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19/21 14 (64) 	In dieser Studie wurden Exon 19 Deletionen und Mutationen in Exon 21 (z.B. L858R) bestimmt. Nähere Zahlenangaben dazu liegen nicht vor.	<p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 26 (61,9) L858R: 16 (38,1) 	<p>Platinbasiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 31 (67,4) L858R: 15 (32,6) <p>Pmx:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 25 (67,6) L858R: 12 (32,4) 	<p>EGFRm 3L:</p> <p>Nähere Angaben zu den Mutationen liegen nicht vor.</p>	<p>mit vorherigem EGFR TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 34 (55,7) L858R: 21 (47,7) Andere: 6 (13,6) <p>ohne vorherigen EGFR TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 21 (47,7) L858R: 19 (43,2) Andere: 4 (9,1) 	<p>EGFRm:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exon 19 Deletion: 16 (26,2) L858R: 31 (50,8) Andere: 14 (23,0) <p>Kein EGFRm:</p> <p>Nicht zutreffend</p>	<p>Afatinib:</p> <p>n=62 (10,6)</p> <p>Placebo:</p> <p>n=34 (5,8)</p>

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Krankheitsstadium N (%)	Alle Patienten (n=78) wiesen einen metastasierenden NSCLC auf.	Dazu liegen keine konkreten Angaben vor. Alle Patienten litten an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC.	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 6 (5,5) • Metastasierend: 97 (91) • Unbekannt: 3 (3) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 2 (4,8) • Metastasierend: 36 (85,7) 	Fortgeschrittenes NSCLC (lokal fortgeschritten oder metastasierend) ohne konkrete Angaben zu Patientenzahlen	EGFRwt 2L: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 7 (11,1) • Metastasierend: 56 (88,9) EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 0 • Metastasierend: 17 (100,0) 	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 0 • Metastasierend: 61 (100) ohne vorherigen EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 2 (4,5) • Metastasierend: 42 (95,5) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 11 (18,0) • Metastasierend: 50 (82,0) Kein EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 8 (23,5) • Metastasierend: 26 (76,5) 	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 15 (4,0) • Metastasierend: 375 (96,0) Placebo: <ul style="list-style-type: none"> • Lokal fortgeschritten: 6 (3,0) • Metastasierend: 189 (97,0)
WHO PS N (%)	Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> • 0-1: 36 (88) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • 0-2: 46 (100) 	Nicht berichtet	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 22 (52,4) • 1: 17 (40,5) • 2-4: 3 (7,1) 	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> • 0-1: 34 (73,9) • 2-4: 10 (21,7) • Nicht erfasst: 2 (4,4) 	EGFRwt 2L: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 26 (41,3) • 1: 27 (42,9) • 2: 9 (14,3) • 1: 1 (1,6) 	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 25 (41,0) • 1: 27 (44,3) • 2: 8 (13,1) • 3: 1 (1,6) 	Nicht berichtet	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> • 0: 92 (24,0) • 1: 268 (58,0) • 2: 30 (8,0)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
	Chemo-therapie+ Erlotinib: <ul style="list-style-type: none"> 0-1: 24 (86) 				Pmx: <ul style="list-style-type: none"> 0-1: 32 (86,5) 2-4: 5 (13,5) Nicht erfasst: 0 	EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> 0: 11 (64,7) 1: 5 (29,4) 2: 1 (5,9) 3: 0 	ohne vorherigen EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> 0: 11 (25,0) 1: 27 (61,4) 2: 6 (13,6) 3: 0 		Placebo: <ul style="list-style-type: none"> 0: 53 (27,0) 1: 127 (65,0) 2: 15 (8,0)
Histologischer Typ N (%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom: 41 (97,6) Andere/nicht spezifiziert: 1 (2,4) 	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom: 45 (97,8) Adenosquamöses Karzinom:0 NSCLC NOS: 1 (2,2) Pmx: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom: 33 (89,2) Adenosquamöses Karzinom: 1 (2,7) NSCLC NOS: 3 (8,1) 	EGFRwt 2L: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom: 50 (79,4) Squamös: 10 (15,9) Andere: 3 (4,8) EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> Adenokarzinom: 16 (94,1) Squamös:0 Andere: 1 (5,9) 	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Gehirnmetastasen N (%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> 11 (23,9) Pmx: <ul style="list-style-type: none"> 11 (29,7) 	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Angaben zu vorangegangenen Therapien									
EGFR TKI n (%)	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 30 (68) Gefitinib/Andere: 14 (32) Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 32 (94) Gefitinib/Andere: 2 (6) 	Alle Patienten (n=46) erhielten zuvor Erlotinib.	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 83 (77,6) Andere/Unbekannt: 24 (22,4) 	Alle Patienten (n=42) erhielten zuvor als einzige Therapie Gefitinib.	Platinbasiert: <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 35 (76,1) Erlotinib: 11 (23,9) Pmx: <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 36 (97,3) Erlotinib: 1 (2,7) 	EGFRm 3L: Alle Patienten (n=17) erhielten zuvor eine Therapie mit einem EGFR TKI; konkrete Angaben liegen nicht vor.	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 13 (21,3) Gefitinib: 46 (75,4) Beides: 2 (3,3) 	Alle Patienten (n=195) erhielten zuvor als einzige Therapie Gefitinib.	Afatinib: <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 215 (55,0) Gefitinib: 152 (39,0) Beides: 23 (6,0) Placebo: <ul style="list-style-type: none"> Erlotinib: 108 (55,0) Gefitinib: 79 (41,0) Beides: 8 (4,0)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
Angaben zur Studienmedikation									
Chemotherapie-regime N (%)	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Platinbasiert: 25 (57) • Mono-therapie: 19 (43) • Pmx-haltig: 24 (55) 	Chemo-therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed: 23 (96) • Docetaxel: 1 (4) 	Zweitlinien-chemo-therapie: n=28 (26,2^a) <ul style="list-style-type: none"> • Platinbasier-te Kombina-tionschemo-therapie: n=23 (21,5a) • Pmx/Vino (Mono-therapie): 5 (4,7^a) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Cis+Gem: 7 (16,7) • Cis+Pmx: 5 (11,9) • Cis+Pmx+ Bev: 1 (2,4) • Carb+Pmx: 13 (31,0) • Carb+Pmx+ Bev: 7 (16,7) • Carb+Ptx: 5 (11,9) • Carb+Ptx+ Bev: 2 (4,8) • Carb+Gem: 2 (4,8) 	Gesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Cis+Gem: 21 (25,3) • Carb+Gem 11 (13,2) • Carb+Tax 14 (16,9) • Pmx: 37 (44,6) 	EGFRwt 2L: <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed: 29 (46,0) • Docetaxel: 34 (54,0) 	mit vorherigem EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Cis: 50 (82,0) • Carb: 11 (18,0) 	EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Platin+Gem: 16 (26,2) • Gem: 13 (21,3) • Platin+Tax: 2 (3,3) • Tax 2 (3,3) • Platin+Vino 2 (3,3) • Vino: 6 (9,8) 	Nicht zutreffend (Best Supportive Care)

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

Parameter	Chemotherapie								BSC
	Goldberg 2013	Halmos 2015	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shukuya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	LUX-Lung 1 (Miller 2012 Hirsh 2013)
	Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> • Platinbasiert: 19 (56) • Mono-therapie: 15 (44) • Pmx-haltig: 26 (76) 	Chemo-therapie+ Erlotinib <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed: 20 (91) • Docetaxel: 2 (9) 				EGFRm 3L: <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed: 8 (47,1) • Docetaxel: 9 (52,9) 	ohne vorherigen EGFR TKI: <ul style="list-style-type: none"> • Cis: 36 (81,8) • Carb: 8 (18,2) 	Kein EGFRm: <ul style="list-style-type: none"> • Platin+Gem: 10 (29,4) • Gem: 2 (5,9) • Platin+Tax: 5 (14,7) • Tax: 4 (11,8) • Platin+Vino: 0 • Vino: 3 (8,8) 	
<p>a: Die Prozentangabe wurde eigenständig berechnet und bezieht sich auf die Anzahl an EGFR-mutations-positiven Patienten (EGFRm).</p> <p>2L: Zweitlinie, 3L: Drittlinie, Bev: Bevacizumab, BSC: Best Supportive Caes, Carb: Carboplatin, Cis: Cisplatin, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, EGFRm: EGFR-mutations-positiv, EGFRwt: EGFR Wildtyp, Gem: Gemcitabin, N: Anzahl, ND: Not Determined, NOS: Not Otherwise Specified, Max.: Maximum, Min.: Minimum, NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Pmx: Pemetrexed, PS: Performance Status, Ptx: Paclitaxel, SD: Standardabweichung, Tax: Taxane, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, Vino: Vinorelbin, WHO: World Health Organisation</p> <p>Quelle: Goldberg 2013, Halmos 2015, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014, Wu 2010, Miller 2012, Hirsh 2013 (11-14, 16, 17, 36-38, 45)</p>									

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

AURA und AURA2-Studie

Die AURA-Studie (D5160C00001) war eine offene, einarmige und multizentrische Phase I/II-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Sicherheit, Verträglichkeit, Dosis Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben.

Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen (Abbildung 4-7):

- Phase I-Dosiseskalationsteil
- Phase I-Dosisexpansionsteil
- Phase II-Extensionsteil (AURAex)

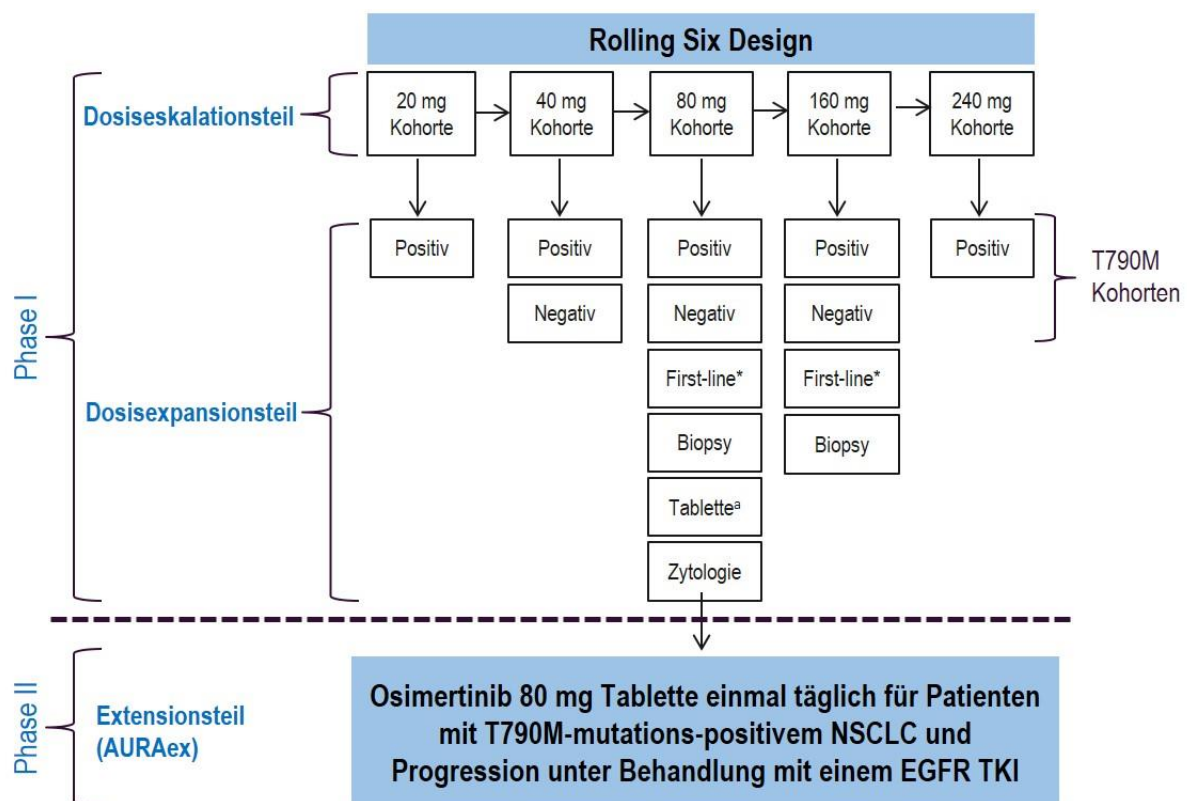


Abbildung 4-7: Design der AURA-Studie (D5160C00001, Ph I/Ph II)

a: Die Tablette, die im Phase I-Dosisexpansionsteil verwendet wurde, entspricht in ihrer Galenik nicht der zulassungsrelevanten Tablettenform, wie sie im Phase II-Extensionsteil (AURAex) vorlag.

Der Phase I-Dosiseskalationsteil bestand aus fünf Kohorten, in die im Rolling Six Design jeweils bis zu sechs Patienten eingeschlossen wurden, um die maximale tolerierbare Dosis (MTD) zu ermitteln. Insgesamt wurden 31 Patienten in diesen Teil eingeschlossen, die mit Osimertinib als Kapsel in einer Dosis von 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg und 240 mg einmal täglich behandelt wurden. Eine prospektive Erhebung des T790M-Mutationsstatus fand nicht statt. Auf Grundlage der Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik sowie auf Basis erster Ergebnisse zur Wirksamkeit wurden im Phase I-Dosisexpansionsteil weitere 252 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei davon 97 Patienten mit einer Dosis von 80 mg Osimertinib (Kapseln) behandelt wurden. Für den Phase I-Dosisexpansionsteil musste der T790M-Mutationsstatus auf Basis einer Biopsie nach Progression erhoben worden sein. Aus den Ergebnissen des Phase I-Teils konnte formal keine MTD ermittelt werden, da auch bei höheren Dosierungen (160 mg und 240 mg) keine dosislimitierende Toxizität beobachtet wurde, auch wenn die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die mit einer Inhibition des Wildtyp-EGFR assoziiert sind, zunahm. Gleichsam wurde über alle Dosierungen (20 mg bis 240 mg) hinweg ein Tumoransprechen beobachtet. Für die Phase II wurde eine Tagesdosis von 80 mg Osimertinib festgelegt, mit der eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet wurden, die aber auch eine Dosisreduzierung bei Auftreten von Unverträglichkeiten ermöglicht.

In Phase II der AURA-Studie (D5160C00001, Ph II), dem Extensionsteil, der in dem vorliegenden Modul als AURAex bezeichnet wird, wurden 201 Patienten mit NSCLC und zentral nachgewiesener T790M-Mutation eingeschlossen. Alle Patienten nahmen Osimertinib in einer Dosis von 80 mg in Tablettenform einmal täglich ein. Die Behandlung erfolgte bis zu einer bestätigten Progression entsprechend der RECIST-Kriterien, konnte jedoch darüber hinaus auch fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierte und die Behandlung gut vertragen wurde, oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse (Abbildung 4-8).

Der primäre Endpunkt der AURAex-Studie war die objektive Ansprechrate auf Basis der Evaluable for Response-Population, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und bei denen nach Einschätzung eines BICR zu Behandlungsbeginn ein messbarer Tumorstatus vorlag. Weitere sekundäre Endpunkte, die in diesem Dossier präsentiert werden, waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, Symptomatik (EORTC QLQ-LC13), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und unerwünschte Ereignisse. Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression). Ferner wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 28 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und ggf. darüber hinaus, falls sie noch nicht abgeklungen waren.

Für den Phase I- und Phase II-Teil der AURA-Studie existieren ein gemeinsames Studienprotokoll und ein gemeinsamer Statistischer Analyseplan. Die Ergebnisse wurden jedoch in voneinander getrennten Studienberichten für die Phase I und die Phase II dargestellt. Grundlage dieser Nutzenbewertung ist ausschließlich der Phase II-Extensionsteil. In diesem Modul werden daher für den Phase I-Teil in der Regel keine weiteren Angaben zum Design, zur Methodik oder zu den Ergebnissen gemacht. Sollte dies doch der Fall sein, so wird darauf explizit hingewiesen. Demgemäß bezieht sich die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie anhand des TREND-Statements im Anhang 4-E lediglich auf den Phase II-Extensionsteil.

Da das Studienprotokoll der AURA-Studie insbesondere im Hinblick auf den Phase II-Extensionsteil keine Einschränkung für die Anzahl der Vortherapien definierte, erfolgte die Behandlung mit Osimertinib sowohl in der Zweitlinie (2L) als auch in späteren Therapielinien ($\geq 3L$). Die Datenauswertung des Phase II-Extensionsteils beruhte sowohl auf der Gesamtpopulation (Gesamt) als auch auf Populationen, die nach Therapielinien stratifiziert wurden (2L, $\geq 3L$) (44, 62, 64).

Die AURA2-Studie (D5160C00002) war eine offene, einarmige und multizentrische Phase II-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR T790M-mutations-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Insgesamt wurden 210 Patienten mit NSCLC und zentral nachgewiesener T790M-Mutation in die AURA2-Studie eingeschlossen. Alle Patienten nahmen Osimertinib in einer Dosis von 80 mg in Tablettenform einmal täglich ein. Eine feste Behandlungsdauer war nicht vorgegeben. Die Behandlung erfolgte bis zu einer bestätigten Progression entsprechend der RECIST-Kriterien, konnte jedoch darüber hinaus auch fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierte, oder bis zum Auftreten nicht tolerabler unerwünschter Ereignisse (Abbildung 4-8).

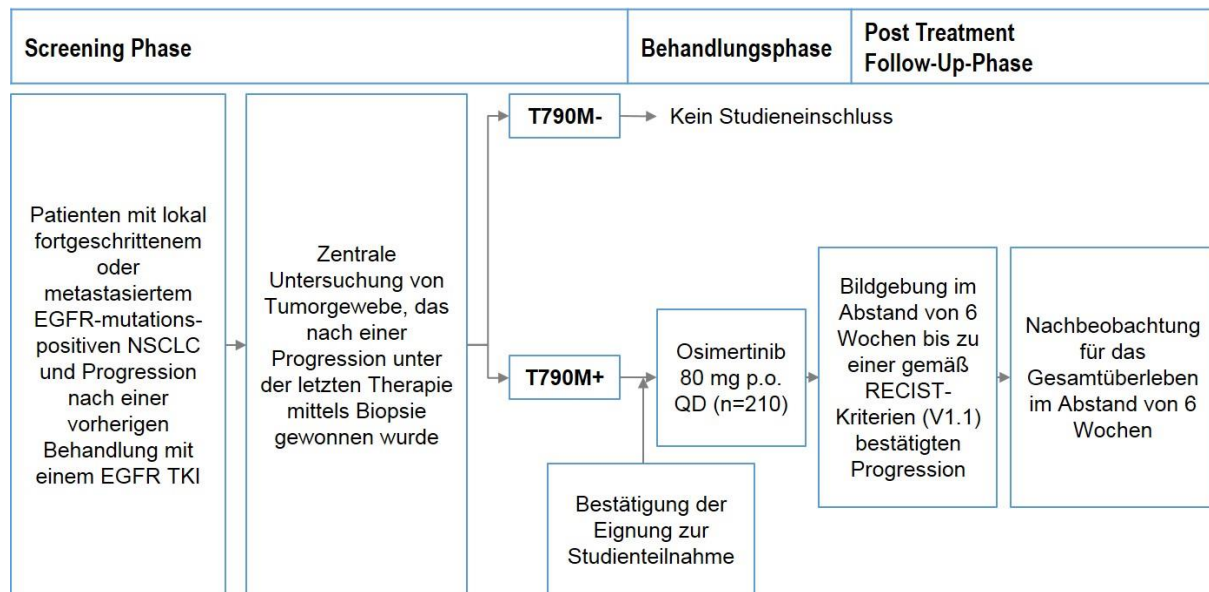


Abbildung 4-8: Design der AURAx- (D5160C00001, Ph II) und der AURA2-Studie (D5160C00002)

Der primäre Endpunkt der AURA2-Studie war die objektive Ansprechrate auf Basis der Evaluable for Response-Population, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und bei denen nach Einschätzung eines BICR zu Behandlungsbeginn ein messbarer Tumorstatus vorlag. Weitere sekundäre Endpunkte, die in diesem Dossier präsentiert werden, waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, Symptomatik (EORTC QLQ-LC13), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) und unerwünschte Ereignisse. Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression). Ferner wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 28 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und ggf. darüber hinaus, falls diese noch nicht abgeklungen waren (Anhang 4-E).

Da auch das Studienprotokoll der AURA2-Studie keine Einschränkung für die Anzahl der Vortherapien definierte, erfolgte die Behandlung mit Osimertinib sowohl in der Zweitlinie (2L) als auch in späteren Therapielinien ($\geq 3L$). Die Datenauswertung beruhte sowohl auf der Gesamtpopulation (Gesamt) als auch auf Populationen, die nach Therapielinien stratifiziert wurden (2L, $\geq 3L$) (43, 63, 65).

Die AURAex- und AURA2-Studie sind in ihrem Design und der Methodik sehr ähnlich. Die Datensätze beider Studien wurden daher zusätzlich zu einem gemeinsamen Datensatz (AURApool) aggregiert. Der Nutzenbewertung liegen damit in Bezug auf das zu bewertende Arzneimittel insgesamt neun Patientenkollektive zugrunde:

- AURAex (Gesamt, 2L, $\geq 3L$)
- AURA2 (Gesamt, 2L, $\geq 3L$)
- AURApool (Gesamt, 2L, $\geq 3L$)

Die aggregierte Auswertung bezieht sich auf die Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Da die Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLC-LC13 in den beiden Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlicher Form (Papier Fragebögen (AURAex) und elektronische Fragebögen (AURA2)) sowie auch über einen unterschiedlichen Zeitraum erfolgte, wurden diese Daten nicht aggregiert ausgewertet. Daher werden die Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit den zuvor genannten Fragebögen erhoben wurden, in diesem Dossier getrennt für die Studien dargestellt (61, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

Die IMPRESS-Studie (D791LC00001) war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase III-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Wirksamkeit und Sicherheit einer fortgesetzten Therapie mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die auf eine Erstlinientherapie mit Gefitinib zunächst ansprachen, deren Erkrankung im weiteren Verlauf jedoch progredient war (Anhang 4-E).

Der primäre Endpunkt der IMPRESS-Studie war das progressionsfreie Überleben auf Basis der FAS-Population (=randomisierte Patienten). Weitere sekundäre Endpunkte, zu denen Ergebnisse in diesem Dossier dargestellt werden, waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitskontrollrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Insgesamt wurden 265 Patienten in die zwei Behandlungsarme in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Die Patienten nahmen 250 mg Gefitinib (n=133) oder Placebo (n=132, nachfolgend Chemotherapie/Placebo-Arm) einmal täglich in Tablettenform zu sich. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Behandlungsarme maximal sechs Zyklen einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin (empfohlen per Protokoll: 75 mg/m² KOF) und Pemetrexed (empfohlen per Protokoll: 500 mg/m² KOF) unter Berücksichtigung notwendiger Prä- und Begleitmedikation. Die konkrete Umsetzung der Kombinationschemotherapie oblag dem behandelnden Prüfarzt gemäß dem lokalen Zulassungsstatus der Arzneimittel. Nach abgeschlossener Chemotherapie setzten die Patienten ihre randomisierte Behandlung fort. Diese wurde bis zu einer bestätigten Progression (ggf. auch vor Abschluss der Chemotherapie) entsprechend der RECIST-Kriterien fortgeführt, sofern kein anderes

Abbruchkriterium erfüllt war (z.B. Toxizität oder Widerruf des Einverständnisses zur Studienteilnahme). Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression). Ferner wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und ggf. darüber hinaus, falls sie noch nicht abgeklungen waren (15, 33-35).

LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)

Die LUX-Lung 1-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase IIb/III-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Afatinib in Kombination mit Best Supportive Care gegenüber Placebo in Kombination mit Best Supportive Care untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die zuvor bereits eine oder zwei Chemotherapien sowie eine Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib erhalten hatten (Anhang 4-E).

Der primäre Endpunkt der LUX-Lung 1-Studie war Gesamtüberleben. Weitere sekundäre Endpunkte waren objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, progressionsfreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Ergebnisse zu Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation lagen lediglich für die Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben vor. Insgesamt wurden 585 Patienten in die zwei Behandlungsarme in einem Verhältnis Afatinib/BSC zu BSC von 2:1 randomisiert. Die Behandlung mit 50 mg Afatinib (n=390) und mit Placebo (n=195) wurde solange fortgesetzt, bis eine objektive Krankheitsprogression dokumentiert wurde oder ein anderes Kriterium für den Abbruch der Behandlung erfüllt war (z.B. Toxizität) (36, 37).

Halmos 2015

Die Studie von Halmos et al. war eine randomisierte, kontrollierte Phase II-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) gegenüber einer Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) in Kombination mit Erlotinib untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem progredienten NSCLC, die mit Erlotinib vorbehandelt wurden und nach Einschätzung des behandelnden Arztes, sowie auf Basis radiologischer Untersuchungen von dieser Behandlung profitierten (Anhang 4-E).

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Weitere sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und unerwünschte Ereignisse. Ergebnisse zu Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation lagen lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben vor. Insgesamt wurden 46 Patienten in die beiden Behandlungsarme in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert (Chemotherapie: n=24; Chemotherapie in Kombination mit Erlotinib: n=22). Die Patienten im Erlotinib-Arm erhielten 100-150 mg Erlotinib einmal täglich an Tag 2-19 eines dreiwöchigen Zyklus. Zusätzlich erhielten alle Patienten maximal acht Chemotherapiezyklen

mit 500 mg/m² KOF Pemetrexed oder 75 mg/m² KOF Docetaxel. Nach Abschluss der Chemotherapie konnten Patienten im Erlotinib-Arm die Behandlung mit Erlotinib bis zu einer Progression, zum Auftreten von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen oder bis zum Widerruf des Einverständnisses zur Studienteilnahme fortführen (38).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Dieser Nutzenbewertung liegen Daten zahlreicher retrospektiver Beobachtungsstudien zugrunde. Diese werden nachfolgend studienübergreifend beschrieben. Einzelne studien-spezifische Besonderheiten, die für diese Nutzenbewertung jedoch nicht relevant sind, sind im Anhang 4-E aufgeführt.

Ziel dieser Studien war es, Informationen zur Wirksamkeit einer Chemotherapie nach vorheriger EGFR TKI-Behandlung zu sammeln. Die Patientenkollektive bestanden in allen Studien aus Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations-positiven NSCLC, die unter eine EGFR TKI-Behandlung eine radiologisch bestätigte Krankheitsprogression erlitten haben. Über alle Studien hinweg wurden Daten von 316 Patienten erhoben, die nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Chemotherapie erhalten haben. Aufgrund des grundlegenden Charakters von Beobachtungsstudien kann davon ausgegangen werden, dass die Wahl der Chemotherapie im Ermessen des jeweils behandelnden Arztes lag. Daher entspricht die im Rahmen dieser Studien eingesetzte Therapie der zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes. Dies zeigt sich nicht zuletzt auch an der Vielzahl der verschiedenen Therapieregime. Die Patienten erhielten sowohl Monotherapien als auch platinbasierte Kombinationschemotherapien. Als Wirkstoffe wurden platinhaltige Substanzen (Cisplatin und Carboplatin) und Zytostatika der dritten Generation (Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin und Taxane) verwendet (11-14, 16, 17, 45). Diese Arzneistoffe finden auch im deutschen Versorgungsalltag nach vorheriger EGFR TKI-Behandlung Anwendung (129).

4.3.2.3.2.2 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 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit zVT

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Osimertinib						
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
Goldberg 2013	Nein	Ja	Nein	Nein	Unklar	Ja
Mariano 2014	Nein	Nein	Nein	Nein	Unklar	Ja
Masuda 2015	Nein	Nein	Nein	Nein	Unklar	Ja
Park 2015	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja
Shukuya 2015	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja
Tseng 2014	Nein	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja
Wu 2010	Nein	Nein	Nein	Nein	Unklar	Ja

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit zVT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes							
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Halmos 2015	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Ja	Hoch
Best Supportive Care							
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkten Vergleichsstudien zur Verfügung. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der AURAex- (D5160C0001, Ph II) und AURA2-Studie (D5160C00002) nicht möglich. Daher beruht diese Nutzenbewertung auf einem Vergleich von Ergebnissen aus historischen Studien, mit einer der in Modul 3A, Abschnitt 3.1 genannten zVT. Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nachrangiger Bedeutung. Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (53). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Sofern möglich und sinnvoll, werden einzelne Aspekte, die Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, adressiert.

AURAex und AURA2

Die AURAex- (D5160C00001, Ph II) und AURA2-Studie (D5160C00002) waren einarmige Phase II-Interventionsstudien. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerFO liegt für nicht-vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Aufgrund des einarmigen und offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, Studienprotokoll sowie Studienbericht miteinander verglichen. Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

Die IMPRESS-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der Verfo liegt für randomisierte kontrollierte Studien die Evidenzstufe Ib vor.

In der IMPRESS-Studie wurde die Randomisierung nach Studienzentren stratifiziert. Die Randomisierungssequenz wurde von einer Person, die kein Mitglied des durchführenden Studienteams war, mittels der Computer Software Grand (AZ Globales Randomisierungssystem) erstellt. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines Interactive Voice Response System (IVRS) oder eines Interactive Web Response System (IWRS). Der Prüfarzt erhielt vom IVRS/IWRS den jeweiligen Randomisierungscode, welcher einer spezifischen randomisierten Behandlung entsprach. Die Randomisierungscodes wurden strikt in der Reihenfolge der eingeschlossenen Patienten zugeteilt. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine verdeckte Gruppenzuteilung waren somit gegeben. Über den gesamten Zeitraum der randomisierten Behandlung waren sowohl die Patienten als auch der Prüfarzt und das Studienpersonal verblindet.

Basierend auf den Angaben des Statistischen Analyseplans, Studienprotokolls, Studienberichtes, sowie den Angaben des Studienregistereintrags konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden werden. Darüber hinaus liegen keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen könnten, vor. Das Verzerrungspotenzial der IMPRESS-Studie wurde abschließend als niedrig eingestuft (15, 33-35).

Halmos 2015

Die Studie von Halmos et al. war eine randomisierte kontrollierte Phase II-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der Verfo liegt für randomisierte kontrollierte Studien die Evidenzstufe Ib vor.

In der Studie von Halmos et al. wurden die Patienten stratifiziert nach Performance Status und Raucherstatus in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung werden in der Vollpublikation nicht beschrieben, so dass beide Aspekte unklar bleiben. Eindeutige Angaben zur Verblindung liegen ebenfalls nicht vor. Infolgedessen muss angenommen werden, dass

Patienten und behandelnde Personen gegenüber der Studienmedikation nicht verblindet waren. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht abschließend beurteilt werden, da es sich bei dieser Studie um eine Studie Dritter handelt. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie auf Studienebene als hoch eingestuft (38).

LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)

Die LUX-Lung 1-Studie war eine randomisierte kontrollierte Phase IIb/III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für randomisierte kontrollierte Studien die Evidenzstufe Ib vor.

In der LUX-Lung 1-Studie wurde die Randomisierung nach Geschlecht und Performance Status (0-1 versus 2) stratifiziert. Ein unabhängiges Team des Sponsors generierte unter Verwendung eines Computersystems (Clinical Trial Supply System) die Randomisierungssequenz. Dieses Team war nicht in den weiteren Verlauf der Studie involviert. Die Randomisierungssequenz wurde zentral mithilfe eines IVRS verwaltet, und die Patienten wurden abschließend in Blöcken à drei Patienten in die Behandlungsarme randomisiert. Eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war gegeben. Weder Patienten und Prüfer noch der Sponsor hatten Einblick in die Gruppenzuteilung. Die Gruppenzuteilung war daher verdeckt. Sowohl Patienten als auch Prüfer und das Studienpersonal waren verblindet.

Die LUX-Lung 1-Studie war eine Studie Dritter. Es liegen daher nur die Vollpublikationen und der Studienregistereintrag vor. Basierend auf den Angaben in diesen Quellen wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Dennoch kann eine vollständige Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung nicht durchgeführt werden. Auch sonstige Aspekte wurden nicht identifiziert. Abschließend wurde das Verzerrungspotenzial der LUX-Lung 1-Studie als niedrig eingestuft (36, 37).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Studienübergreifende Aspekte

Die zur Bewertung herangezogenen retrospektiven Beobachtungsstudien von Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014 und Wu 2010 sind nicht randomisierte Studien (11-14, 16, 17, 45). Aus diesem Grund gilt das Verzerrungspotenzial für diese Studien grundsätzlich als hoch. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für retrospektive vergleichende Studien die Evidenzstufe III vor.

Aussagen zur Verblindung von Patienten und behandelnden Personen können für retrospektive Beobachtungsstudien nicht getroffen werden. Die ergebnisunabhängige Berichterstattung kann nicht abschließend beurteilt werden, da es sich bei den Studien um Studien Dritter handelt. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Methodik der Analyse der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Studienspezifische Aspekte

Ergebnisse retrospektiver Studien können aufgrund der fehlenden Randomisierung und der damit einhergehenden potentiellen Heterogenität der Gruppen verzerrt sein (Selection Bias). Dieser Aspekt wird im Folgenden studienspezifisch dargestellt:

Goldberg 2013

Die Gruppen waren im Hinblick auf demografische und klinische Einflussgrößen vergleichbar (Tabelle 4-60).

Es fand eine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt. Dazu zählten:

- Geschlecht
- Ethnie
- Raucherstatus
- EGFR-Mutationsstatus
- Performance Status
- Initialer EGFR TKI
- Dauer der initialen EGFR TKI-Behandlung
- Chemotherapie regime

Mariano 2014

Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie.

Masuda 2015

Nicht zutreffend, da keine vergleichende Studie.

Park 2015

Die Gruppen waren im Hinblick auf klinische Einflussgrößen vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede traten bezüglich des Alters und des Geschlechts auf (Tabelle 4-60).

Es fand keine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt.

Shukuya 2015

Die Gruppen waren im Hinblick auf klinische Einflussgrößen vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede traten bezüglich des Alters und des Krankheitsstadiums auf (Tabelle 4-60).

Tseng 2014

Die Gruppen waren im Hinblick auf klinische Einflussgrößen vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede traten bezüglich des Alters auf (Tabelle 4-60).

Es fand keine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt.

Wu 2010

Die Gruppen waren im Hinblick auf demografische und klinische Einflussgrößen vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede traten bezüglich des Ansprechens auf die Erstlinientherapie mit Gefitinib, sowie bezüglich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens auf (Tabelle 4-60).

Es fand keine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt.

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 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 4-63: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	HRQoL	UE
Zu bewertendes Arzneimittel							
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes							
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Goldberg 2013	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Halmos 2015	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mariano 2014	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Masuda 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Park 2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Shukuya 2015	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Tseng 2014	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wu 2010	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Best Supportive Care							
Miller 2012	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
DCR: Krankheitskontrollrate, HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, UE: Unerwünschte Ereignisse							

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Gesamtüberleben herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
5	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) Masuda 2015 Park 2015 Shukuya 2015 Wu 2010		• • • •	
a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes BSC: Best Supportive Care				

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II)	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf dem Full Analysis Set. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.
AURA2 (D5160C00002)	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf dem Full Analysis Set. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	OS war definiert als die Zeit von dem Datum der Randomisierung (Visit 2, entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf dem Full Analysis Set. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.
Masuda 2015	OS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod.
Park 2015	OS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod.

Studie	Operationalisierung
Shukuya 2015	OS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod.
Wu 2010	OS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod.
OS: Gesamtüberleben	

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

Tabelle 4-66: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex (D5160C00001, Ph II)	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Ja	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes				
Masuda 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Park 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Shukuya 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Wu 2010	Nein	Nein	Unklar	Ja

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx und AURA2

In den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. (Tabelle 4-65). Bedingt durch das einarmige Studiendesign erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population, die in beiden Studien alle eingeschlossenen Patienten umfasste (N=201 (AURAx), N=210 (AURA2)). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von dem Datum der Randomisierung (entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert (Tabelle 4-65). Die Erhebung erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben sind über

sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in den retrospektiven Beobachtungsstudien jeweils definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zum Tod. Bezüglich der Verblindung des Endpunkterhebers wurde, sofern nicht anders angegeben, angenommen, dass dieser (in der Regel der behandelnde Arzt) nicht verblindet war. Da es sich bei den retrospektiven Beobachtungsstudien um Studien Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht beurteilt werden. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Retrospektive Beobachtungsstudien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Ferner können keine Aussagen zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips getroffen werden. Jedoch wurde aus Gründen der formalen Vollständigkeit in Bezug auf eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in den Bewertungsbögen *Nein* angekreuzt (Anhang 4-F) (13, 14, 17, 45).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (AURAex und AURA2), sowie für deren aggregierte Auswertung (AURApool) jeweils in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) und in Bezug auf einzelne Therapielinien (2L, $\geq 3L$) dargestellt (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OS	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool		
	2L N=61	$\geq 3L$ N=140	Gesamt N=201	2L N=68	$\geq 3L$ N=142	Gesamt N=210	2L N=129	$\geq 3L$ N=282	Gesamt N=411
Anzahl und Anteil ^a (%) Todesfälle zum DCO	7 (11,5)	21 (15,0)	28 (13,9)	6 (8,8)	18 (12,7)	24 (11,4)	13 (10,1)	39 (13,8)	52 (12,7)
Anteil (%) lebender Patienten nach 9 Monaten (95%-KI)	85,3 (70,58; 92,98)	83,6 (75,86; 89,04)	84,0 (77,49; 88,74)	90,4 (76,89; 96,20)	85,6 (77,60; 90,85)	87,1 (80,83; 91,49)	88,0 (79,20; 93,28)	84,1 (78,64; 88,20)	85,3 (80,85; 88,71)

a: Eigene Berechnung; gerundet auf eine Nachkommastelle

2L: Zweitlinie; ≥ 3 L: Drittlinie und spätere Therapielinien, DCO: Datenschnitt KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben

Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Full Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.)

Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (61)

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben basierte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Die dargestellten Daten beruhen auf dem Datenschnitt vom 01.05.2015. Bis zu diesem Zeitpunkt und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 bis 8,3 Monaten waren in der AURAex-Studie 13,9% und in der AURA2-Studie 11,4% der Patienten verstorben. Für sämtliche Patientenpopulationen wurde bedingt durch diese geringen Ereignisraten eine mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Der Anteil an Patienten, die nach neun Monaten noch lebten, liegt studien- und therapielinienübergreifend etwa zwischen 80 bis 90%. (Tabelle 4-68) (43, 44, 61).

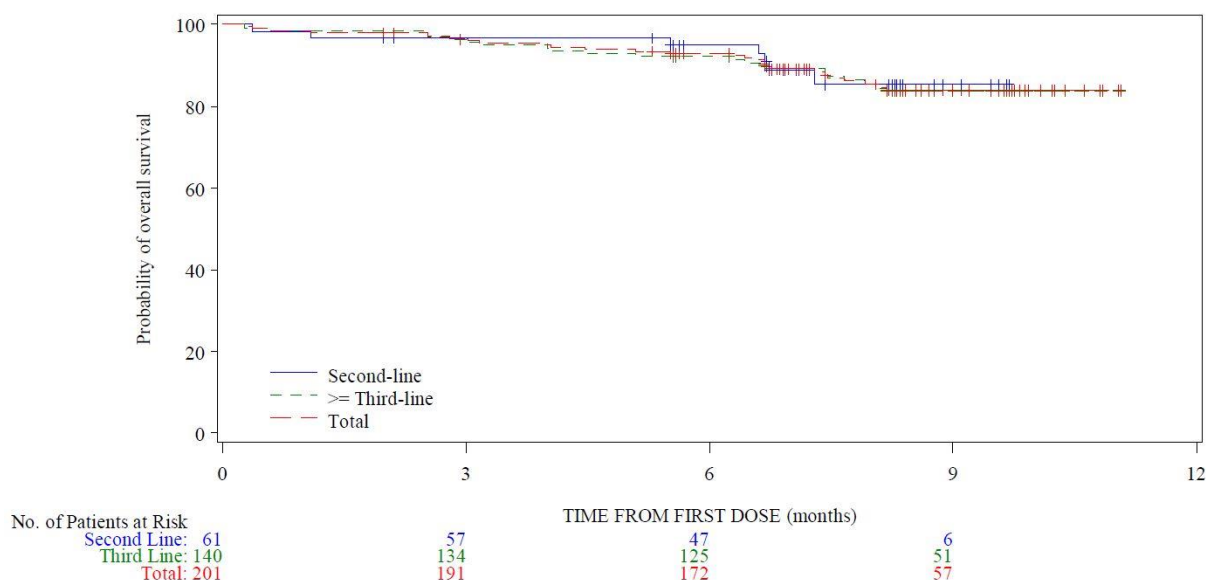


Abbildung 4-9: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der AURAex-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)

Quelle: Studienbericht AURAex (43)

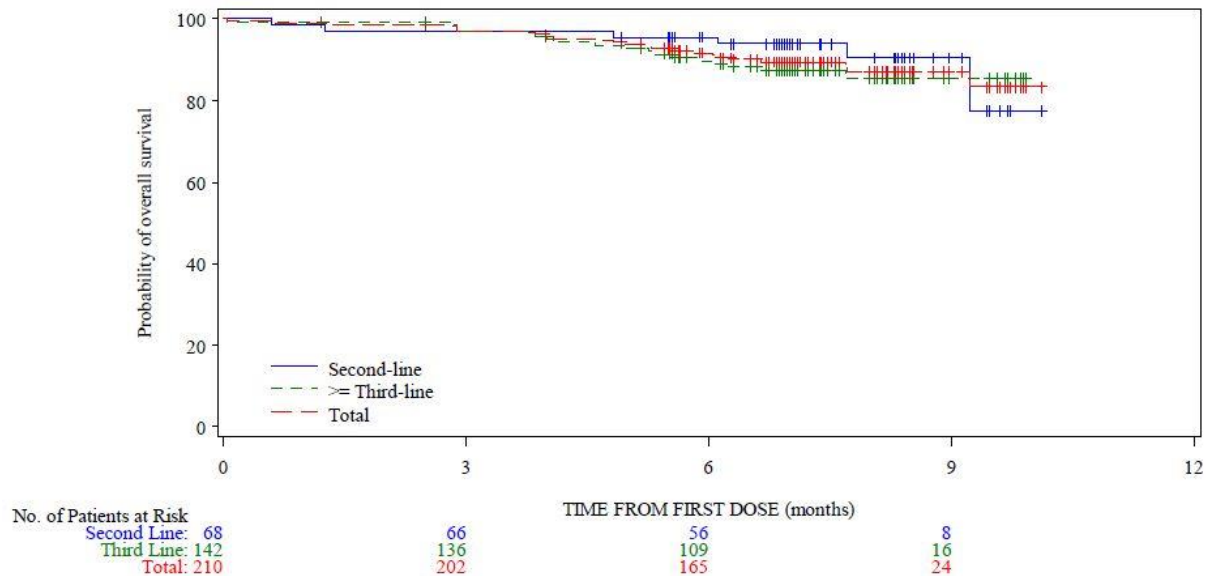


Abbildung 4-10: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der AURA2-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)

Quelle: Studienbericht AURA2 (43)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Vergleichsstudien

OS	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Masuda 2015	Park 2015 ^a	Park 2015 ^b	Shukuya 2015 ^c	Wu 2010
	N=127	N=42	N=46	N=37	N=17	N=20
Median (Monate) (95%- KI)	17,2 (12,7; NC)	17,8 (12,2; 24,2)	11,0 (9,4; 21,2)	15,1 (9,8; 25,9)	21,1 (17,99; NC)	24,5 (11,2; NC)

a: Platinhaltige Chemotherapie
 b: Pemetrexed
 c: Docetaxel oder Pemetrexed
 KI: Konfidenzintervall, NC: nicht berechenbar, OS: Gesamtüberleben
 Datenschnitt: 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set IMPRESS: Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten)
 Quelle: Studienbericht IMPRESS (35), Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015 (14), Soria 2015, Wu 2010 (13, 15, 17, 45) und Bericht zum historischen Vergleich (41)

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den Vergleichsstudien wurden auf Basis der publizierten Kaplan-Meier Kurven unter Verwendung des *WebPlotDigitizer* erfolgreich extrahiert (41). Daraus ergab sich für die Vergleichsstudien, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation untersucht wurde, ein medianes Gesamtüberleben von 11,0 bis 24,5 Monaten (Tabelle 4-69, Abbildung 4-11) (13-15, 17, 35, 45). Über alle Studien hinweg betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 18,0 Monate (95%-KI (15,6; 21,1)). In Bezug auf die Studie von Park et al. wurden zwei Werte ermittelt, da in dieser Studie unterschiedliche Chemotherapieregime (platinhaltige Chemotherapie bzw. Pemetrexed) hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht

und die Ergebnisse in getrennten Kaplan-Meier Kurven dargestellt wurden (45). Angaben zum Gesamtüberleben für die Behandlung mit Best Supportive Care liegen nicht vor.

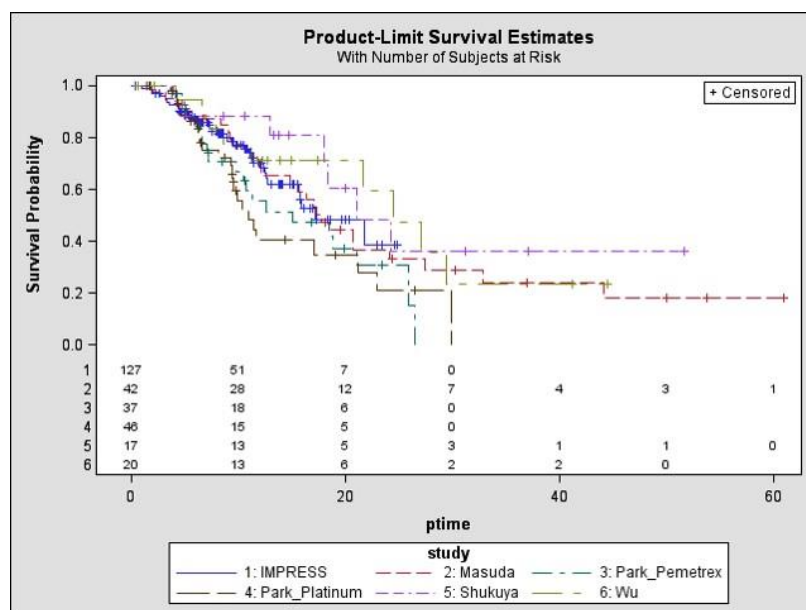


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben basierend auf den extrahierten Daten der historischen Vergleichsstudien

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Historischer Vergleich

Die Ergebnisse der Hazard Regressionsmodelle (Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen) sind in (Tabelle 4-70) aufgeführt. Die Kaplan-Meier Kurven für die Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie sind in Abbildung 4-12 dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Komparator	Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert		
	N	N	Random Effects Model	Marginal Model	Standard Model
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes					
AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien	411	289	0,632 (0,388; 1,029) p=0,0651	0,635 (0,512; 0,788) p<0,0001	0,635 (0,438; 0,920) p=0,0165
<i>Sensitivitätsanalysen</i>					
Nur Patienten in der Zweitlinie	129	272	0,531 (0,279; 1,010) p=0,0535	0,537 (0,406; 0,711) p<0,0001	0,537 (0,293; 0,987) p=0,0453

Vergleich	Osimertinib	Komparator	Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert		
	N	N	Random Effects Model	Marginal Model	Standard Model
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes					
Nur Studien, in denen ein Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung nicht erforderlich war	411	162	0,613 (0,338; 1,113) p=0,1079	0,589 (0,435; 0,798) p=0,0006	0,589 (0,387; 0,896) p=0,0135
Vergleich gegen Shukuya 2015 ^a	411	17	1,262 (0,306; 5,202) p=0,7472 ^b	1,262 (1,215; 1,311) p<0,0001	1,262 (0,306; 5,200) p=0,7474
<p>a: In der Studie von Shukuya et al. 2015 wurden im Vergleich zu den anderen historischen Vergleichsstudien die besten Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben erzielt.</p> <p>b: Ergebnis eingeschränkt interpretierbar, da Modellkonvergenz nicht erreicht.</p> <p>EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set AURAex, AURA2, IMPRESS: Full Analysis Set (AURAex, AURA2: alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben; IMPRESS: alle randomisierten Patienten)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Im Vergleich zu einer Chemotherapie zeigte sich in der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien) für das Hazard Ratio aus dem Random Effects Model ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib. Der p-Wert lag knapp oberhalb der Grenze von 0,05 (HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651). In den anderen statistischen Modellen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib. Der potenzielle Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, ist im Vergleich der Kaplan-Meier Kurven bereits nach etwa vier Monaten zu erkennen. Zum Ende der Beobachtungszeit von etwas mehr als zehn Monaten waren unter der Behandlung mit Osimertinib mehr als 80% der Patienten noch am Leben. Hingegen lebten nur noch etwa 70% der Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (Abbildung 4-12).

Im Vergleich zu der Hauptanalyse zeigten die meisten Sensitivitätsanalysen ähnliche Ergebnisse, sodass angenommen werden kann, dass die Ergebnisse der Hauptanalyse in Bezug auf methodische Aspekte robust sind. In der Studie von Shukuya et al. 2015 wurden bei 17 Patienten sehr lange Überlebenszeiträume beobachtet. Im Vergleich zu dieser Studie (Studie mit den besten Wirksamkeitsdaten) konnte kein Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib ermittelt werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der retrospektiven Studie von Shukuya et al. 2015 müssen die Ergebnisse aus diesem Vergleich gegen eine einzelne Studie jedoch mit Vorsicht interpretiert werden (Tabelle 4-70).

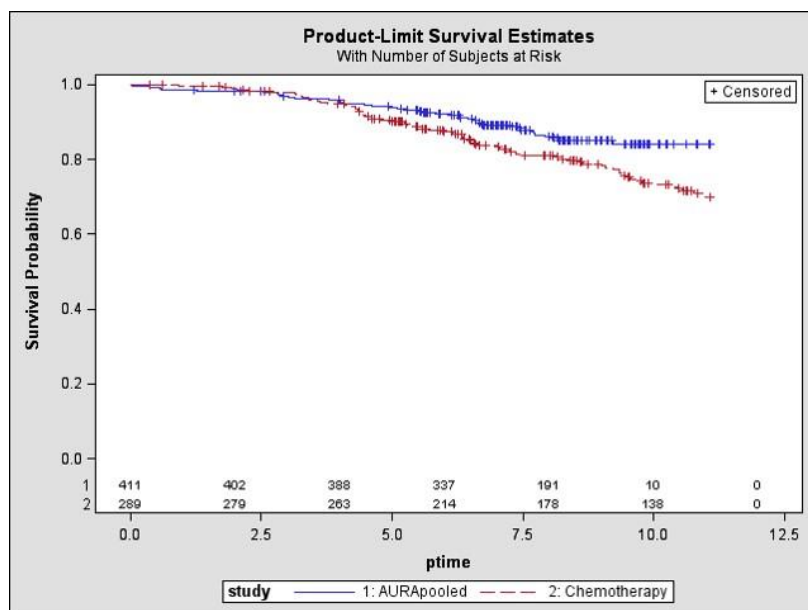


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im historischen Vergleich (Osimertinib vs. Chemotherapie).

Daten zur Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der maximalen Nachbeobachtungszeit für Osimertinib zensiert. Quelle Bericht zum historischen Vergleich (41)

Adjustierter Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den AURA-Studien behandelt wurden, mit den Patienten, die eine Chemotherapie im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten, sind in Tabelle 4-71 sowie in den Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	33/287 (11,5)	NC	15/51 (29,4)	21,7	1,022 (0,387; 2,696)	p=0,9654
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	9/92 (9,8)	NC	15/51 (29,4)	21,7	1,188 (0,361; 3,913)	p=0,7752

2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, vs.: Versus

Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, gingen für den Endpunkt Gesamtüberleben 287 Patienten in die Berechnung des adjustierten Vergleiches ein. Von den Patienten, die in beiden Studien in der Zweitlinie behandelt wurden (N=129), gingen 92 Patienten in den Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden 51 Patienten mit einer nachgewiesenen T790M-Mutation berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren von den im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten der Gesamtpopulation und der Zweitlinienkohorte 11,5% bzw. 9,8% in den AURA-Studien verstorben. Bedingt durch die niedrigen Ereignisraten unter der Behandlung mit Osimertinib konnte keine mediane Überlebenszeit angegeben werden. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die in der IMPRESS-Studie mit einer Chemotherapie behandelt wurden und in diesem Vergleich berücksichtigt wurden, betrug 21,7 Monate. Im direkten Vergleich der Sterberaten wurde auf Basis der vorliegenden Daten weder ein Unterschied für die Patienten aus der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654) noch für die Patienten der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752) beobachtet (Tabelle 4-71).

Die Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben zeigen für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, nach zehn Monaten keine Unterschiede in der Überlebensrate im Vergleich zu einer Chemotherapie (Abbildung 4-13, Abbildung 4-14).

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Vielzahl von Chemotherapien, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen, verglichen.

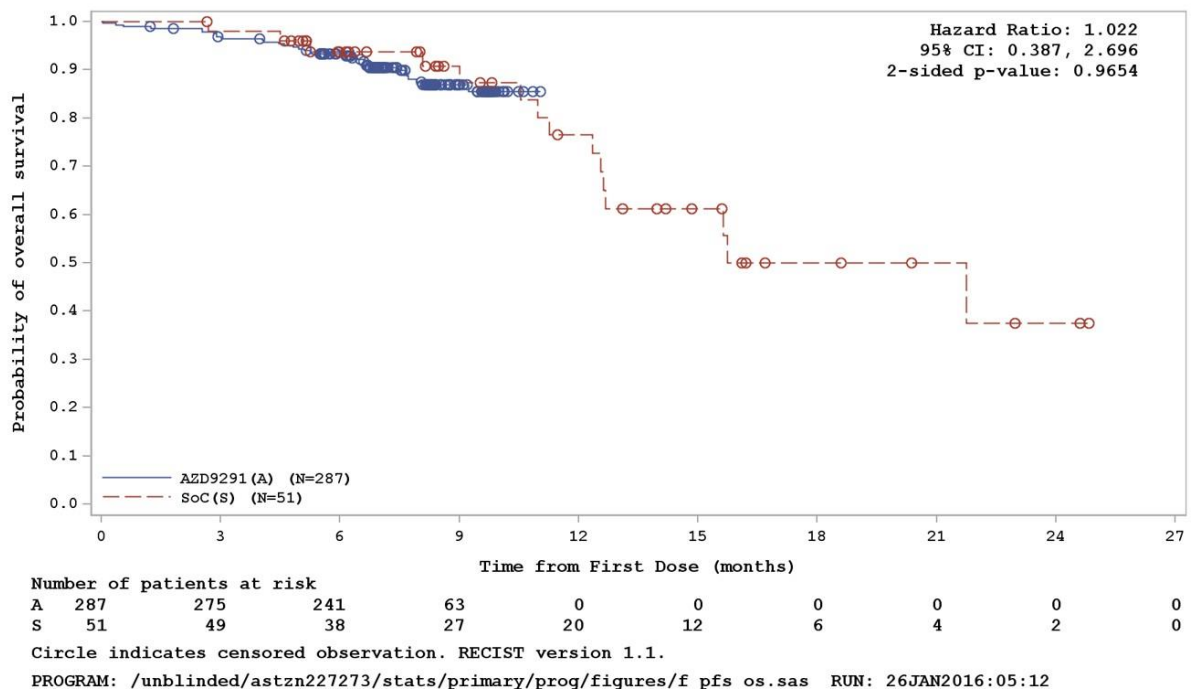


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

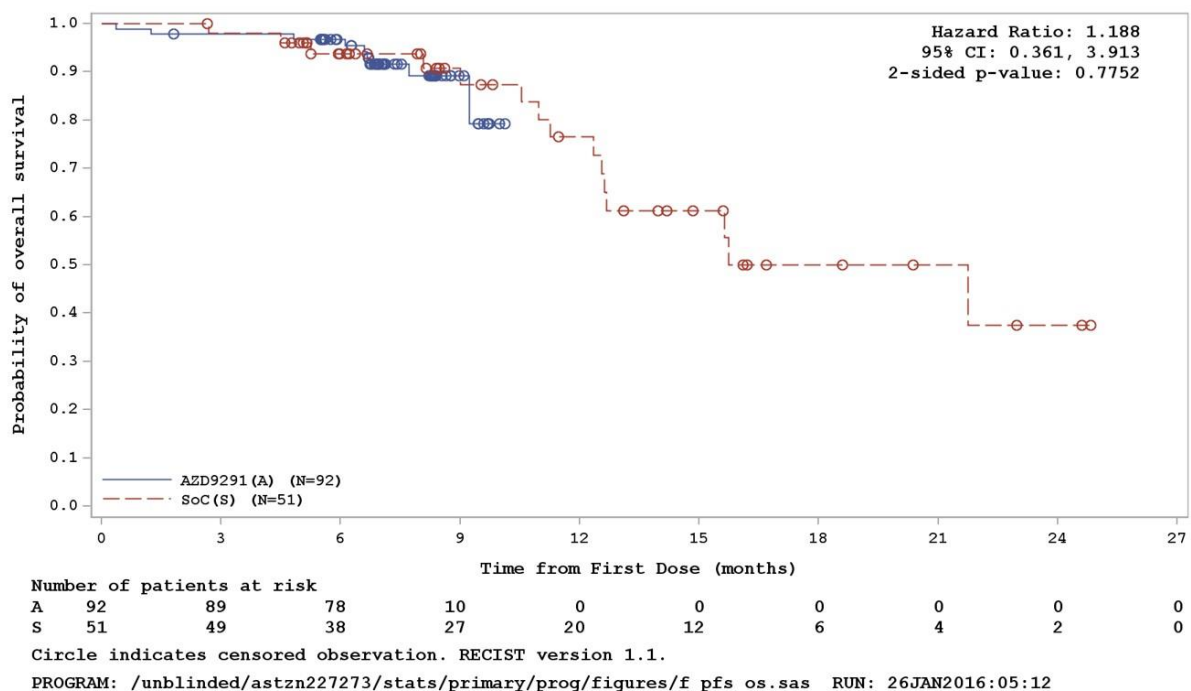


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (2L, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

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 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002, S)	• •		
6	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) Goldberg 2013 Halmos 2015 Masuda 2015 Park 2015 Tseng 2014		• • • • •	
1	LUX-Lung 1 (Miller 2012)			•

a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
BSC: Best Supportive Care

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 des Endpunktes Progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II)	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.
AURA2 (D5160C00002)	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.

Studie	Operationalisierung
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod unabhängig von der Folgetherapie. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet.
Goldberg 2013	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur klinischen Progression (nach Einschätzung des behandelnden Arztes) oder Tod.
Halmos 2015	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression (RECIST-Kriterien; Version unklar) oder Tod.
Masuda 2015	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod.
Park 2015	PFS war definiert als die Zeit vom Beginn der Zweitlinientherapie bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod jedweder Ursache.
Tseng 2014 ^a	PFS war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod.
LUX-Lung 1 (Miller 2012)	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0) oder Tod.
a: Bei Tseng et al. wird die Operationalisierung von PFS in der Vollpublikation nicht explizit beschrieben. Aus dem Kontext kann aber auf die hier dargestellte Operationalisierung geschlossen werden. FAS: Full Analysis Set, PFS: Progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes				
Goldberg 2013	Nein	Nein	Unklar	Ja
Masuda 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Park 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Tseng 2014	Nein	Nein	Unklar	Ja
a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR).				

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Halmos 2015	Hoch	Nein	Ja	Unklar	Ja	Hoch
Best Supportive Care						
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	Niedrig	Ja	Ja	Unklar	Ja	Niedrig

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx und AURA2

In den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt (Tabelle 4-73). Die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben basierte in beiden Studien auf der Beurteilung der Bildgebung zum Tumorbefund durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten. Die FAS-Population umfasste in beiden Studien alle eingeschlossenen Patienten (N=201 (AURAx), N=210 (AURA2)). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für randomisiert kontrollierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Folgetherapie (Tabelle 4-73). Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes progressionsfreies Überleben als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)

In der LUX-Lung 1-Studie wurden ein CT oder MRT vom Thorax bis zum Becken der Patienten gemacht. Die bildgebenden Untersuchungen fanden zunächst vier, acht und zwölf

Wochen nach dem Screening (Baseline) statt, danach im Abstand von acht Wochen. Das Tumorsprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0) objektiv beurteilt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod (Tabelle 4-73). Die Beurteilung der radiologischen Aufnahmen geschah durch ein gegenüber der Studienmedikation verblindetes Komitee. In die Auswertung des Endpunktes gingen die Ergebnisse aller randomisierten Patienten ein, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei dieser Studie um eine Studie Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht vollumfänglich beurteilt werden. Jedoch wurden im Vergleich beider Vollpublikationen keine Inkonsistenzen identifiziert. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, lagen darüber hinaus nicht vor. Abschließend wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als *niedrig* eingestuft (36, 37).

Halmos 2015

In der Studie von Halmos et al. 2015 war der Endpunkt progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression entsprechend der RECIST-Kriterien (Version unklar). Angaben zur Verblindung des Endpunkterhebers können der Vollpublikation nicht entnommen werden, daher wird angenommen, dass die Endpunkterhebung unverblindet erfolgte. In die Auswertung des Endpunktes gingen die Ergebnisse aller randomisierten Patienten ein (N=46), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei dieser Studie um eine Studie Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht vollumfänglich beurteilt werden. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, lagen darüber hinaus nicht vor. Abschließend wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als *hoch* eingestuft (38).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben, die in die retrospektiven Beobachtungsstudien aufgenommen wurden, beruhen auf einer objektiven Auswertung radiologischer Tumorbefunde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war jeweils definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Bezüglich der Verblindung des Endpunkterhebers wurde, sofern nicht anders angegeben, angenommen, dass dieser (in der Regel der behandelnde Arzt oder Radiologe) nicht verblindet war. Da es sich bei den retrospektiven Beobachtungsstudien um Studien Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht beurteilt werden. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Retrospektive Beobachtungsstudien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Ferner können keine Aussagen zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips getroffen werden. Jedoch wurde aus Gründen der formalen Vollständigkeit in Bezug auf eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in den Bewertungsbögen *Nein* angekreuzt (Anhang 4-F) (11, 13, 16, 45).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (AURAex und AURA2), sowie für deren aggregierte Auswertung (AURApool) jeweils in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) und in Bezug auf einzelne Therapielinien (2L, \geq 3L) dargestellt (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PFS	AURAex (D5160C00001)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool		
	2L N=61	\geq 3L N=140	Gesamt N=201	2L N=68	\geq 3L N=142	Gesamt N=210	2L N=129	\geq 3L N=282	Gesamt N=411
Median (Monate) (95%-KI)	8,1 (6,7; NC)	NC (8,2; NC)	NC (8,1; NC)	8,6 (7,7; 9,7)	8,5 (7,7; NC)	8,6 (8,3; 9,7)	8,3 (6,9; 9,7)	NC (8,3; NC)	9,7 (8,3; NC)
Anteil (%) progres- sionsfreier Patienten nach 9 Monaten (95%-KI)	NC ^a	57,0 (47,5; 65,4)	54,6 (46,4; 62,1)	43,9 (21,0; 64,8)	49,3 (36,2; 61,0)	47,7 (36,2; 58,4)	39,7 (20,2; 58,7)	53,9 (46,6; 60,7)	51,9 (45,3; 58,1)

a: Aufgrund von Zensierungen kann der Anteil progressionsfreier Patienten nicht angegeben werden.
 2L: Zweitlinie; \geq 3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, KI: Konfidenzintervall, NC: nicht berechenbar,
 PFS: Progressionsfreies Überleben
 Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Full Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben)
 Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (61)

Die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben basierte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Die gezeigten Daten beruhen auf dem Datenschnitt vom 01.05.2015. Zu diesem Zeitpunkt hatten 40% (AURAex) bzw. 38% (AURA2) der Patienten eine Krankheitsprogression erlitten oder waren verstorben, sodass die Angaben zum medianen progressionsfreien Überleben als vorläufig angesehen werden müssen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit, sofern diese bisher bestimmt werden konnte, liegt über alle Therapielinien und über beide Studien hinweg zwischen acht und neun Monaten. Der Anteil an Patienten, die nach neun Monaten progressionsfrei sind, liegt studien- und therapielinienübergreifend bei ca. 50%. Aufgrund von Zensierungen kann für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex-Studie derzeit keine Angabe zum Anteil progressionsfreier Patienten nach neun Monaten gemacht werden (Tabelle 4-76) (43, 44, 61).

Die nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für das progressionsfreie Überleben aus den Studien AURAex und AURA2 sind in Abbildung 4-15 und Abbildung 4-16 dargestellt.

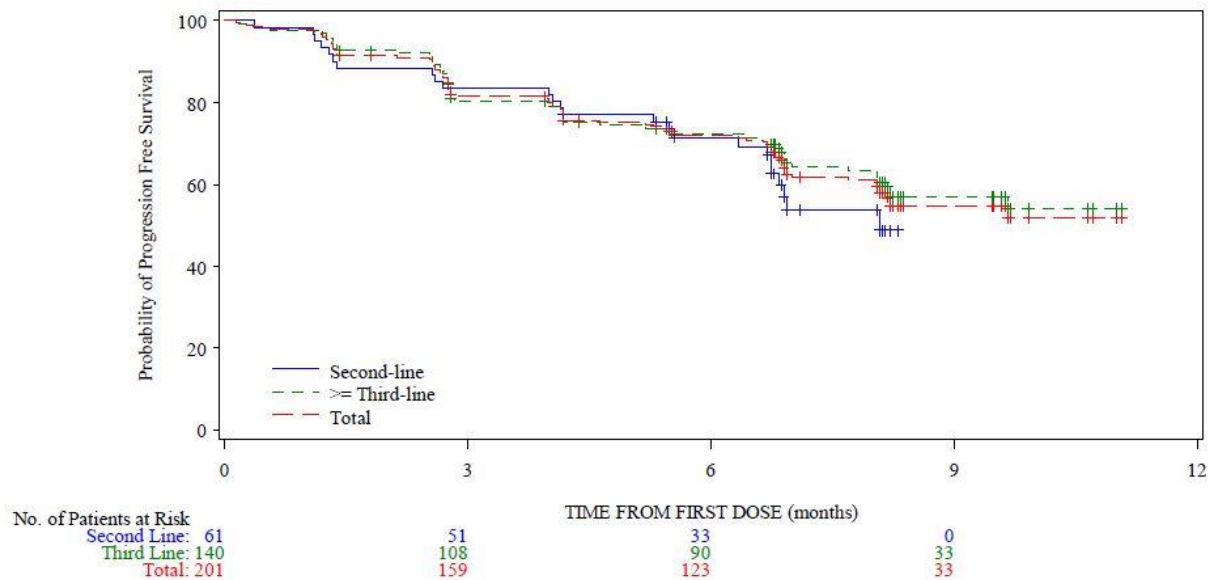


Abbildung 4-15: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der AURAex-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)

Quelle: Studienbericht AURAex (43)

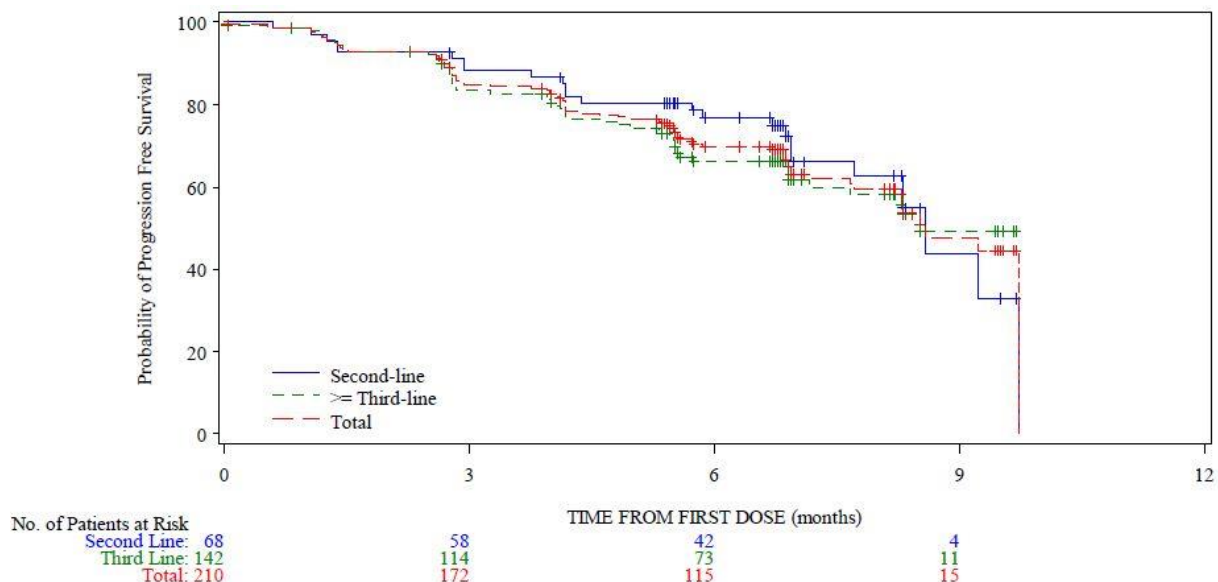


Abbildung 4-16: Nach Therapielinien stratifizierte Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der AURA2-Studie (Datenschnitt 01.05.2015)

Quelle: Studienbericht AURA2 (43)

Um die immense Bedeutung der progressionsfreien Zeit für den einzelnen Patienten zu unterstreichen, wurde mithilfe eines COX-proportionalen Hazard-Modells (mit dem Progressionsstatus (ja/nein) als zeitabhängige Variable) ein möglicher Einfluss einer Krankheitsprogression auf die Zeit bis zum Versterben eines Patienten untersucht. Dazu dienten als Datenbasis individuelle Patientendaten aus den Studien AURAex und AURA2 (130). Das Regressionsmodell zeigt eine starke Assoziation zwischen einer RECIST-bestätigten Progression und dem Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio in Bezug auf die Patienten aus beiden Studien (AURApool) betrug 15,2 (95%-KI: 7,7; 30,0). Das bedeutet, dass progrediente Patienten im Vergleich zu nicht progredienten Patienten ein 15-fach höheres Risiko, zu versterben, aufwiesen (Tabelle 4-77). Die Assoziation zwischen einer Progression und der Zeit bis zum Versterben ist für die Patienten der AURAex-Studie stärker ausgeprägt als für die Patienten der AURA2-Studie, wobei der Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven statistisch nicht signifikant ist ($p=0,1125$).

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Analyse zur Assoziation zwischen dem Progressionsstatus und dem Gesamtüberleben

Studie	Hazard Ratio des Gesamtüberlebens für progredient vs. nicht progredient (95%-KI)
AURApool	15,2 (7,7; 30,0)
AURAex	27,9 (9,5; 82,2)
AURA2	9,0 (3,7; 21,9)
KI: Konfidenzintervall, vs.: Versus	
Quelle: Bericht zur Assoziationsstudie (41, 130)	

Der Einfluss einer Progression auf das Gesamtüberleben der Patienten wird auch anhand der entsprechenden Simon & Makuch-Kurven deutlich (Abbildung 4-17, Abbildung 4-18). Nach 250 Tagen waren mehr als 90% der progressionsfreien Patienten noch am Leben, wohingegen zu diesem Zeitpunkt bereits 50% der Patienten, die eine RECIST-bestätigte Krankheitsprogression erlitten hatten, verstorben waren. Die Simon & Makuch-Kurven für progrediente Patienten weisen etwa ab Tag 250 ein Plateau auf. Dieses wird vor allem dadurch verursacht, dass die meisten Patienten kurz nach Tag 250 zensiert wurden.

Die Daten dieser Assoziationsstudie belegen, dass für Patienten aus den Studien AURAex und AURA2 eine Krankheitsprogression mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden ist. Eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien ist daher ein klinisch bedeutsames Ereignis mit einer klaren Patientenrelevanz.

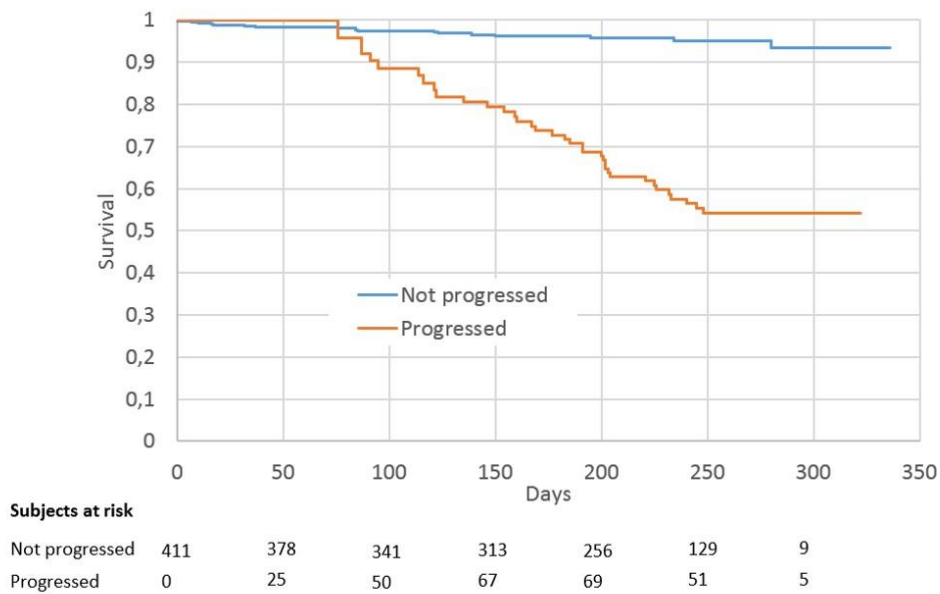


Abbildung 4-17: Simon & Makuch Kurve für progredient vs. nicht progredient auf Basis der aggregierten Patientendaten (AURApool) aus der AURAex- und der AURA2-Studie
Quelle: Bericht zur Assoziationsstudie (130)

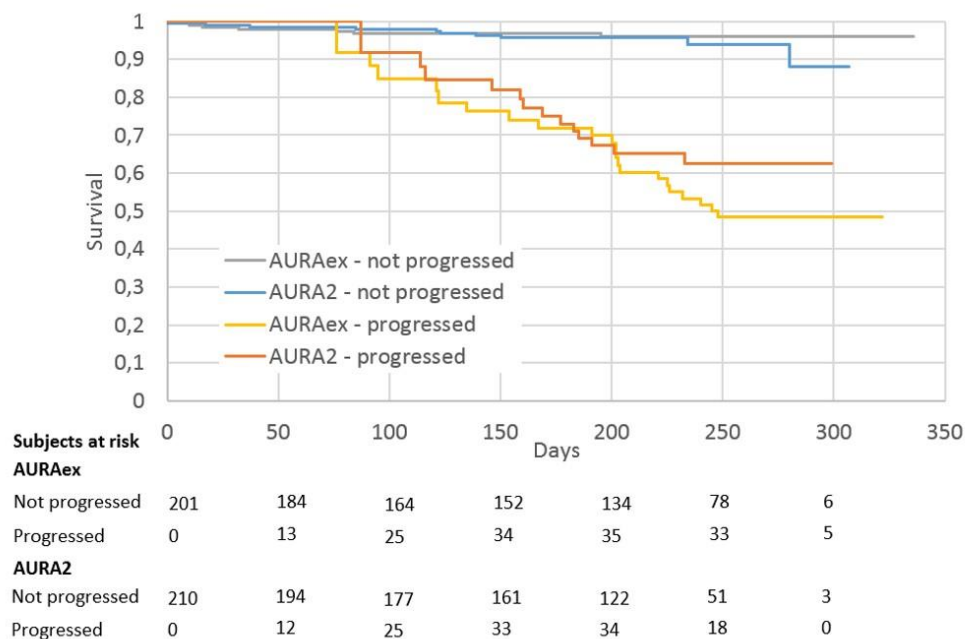


Abbildung 4-18: Simon & Makuch Kurve für progredient vs. nicht progredient auf Basis der AURAex- und der AURA2-Studie
Quelle: Bericht zur Assoziationsstudie (130)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Vergleichsstudien

PFS	Chemotherapie								BSC
	IMPRESS (D791LC00001 Soria 2015)	Goldberg 2013 ^a	Goldberg 2013 ^b	Halmos 2015 ^{b,c}	Masuda 2015	Park 2015 ^a	Park 2015 ^c	Tseng 2014	Miller 2012
	N=127	N=25	N=19	N=17	N=42	N=46	N=37	N=61	N=34
Median (Monate) (95%-KI)	5,3 (4,4; 5,5)	5,8 (2,8; 6,7)	1,6 (1,4; 4,3)	5,6 (1,5; 12,5)	5,1 (3,3; 6,1)	2,7 (1,6; 3,2)	4,2 (2,9; 6,2)	6,0 (4,2; 7,1)	0,9 (0,9; 1,1)
a: Platinhaltige Chemotherapie b: Monochemotherapie c: Pemetrexed BSC: Best Supportive Care, KI: Konfidenzintervall, PFS: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set IMPRESS: Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten) Quelle: Studienbericht IMPRESS, Goldberg 2013, Halmos 2015, Masuda 2015, Park 2015, Tseng 2014, Miller 2012 (11, 13, 16, 33, 37, 38, 45), Bericht zum historischen Vergleich (41)									

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben aus den Vergleichsstudien wurden auf Basis der publizierten Kaplan-Meier Kurven erfolgreich extrahiert (41). Daraus ergab sich für die Vergleichsstudien, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation untersucht wurde, ein medianes progressionsfreies Überleben von 1,6 Monaten bis 6,0 Monaten (Abbildung 4-19) (11, 13, 15, 16, 38, 45). Über alle Chemotherapie-Vergleichsstudien hinweg betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit 4,7 Monate (95%-KI (4,1; 5,3)). In Bezug auf die Studien von Goldberg et al. 2013, sowie von Park et al. 2015 wurden jeweils zwei Werte (Goldberg: Platinhaltige Chemotherapie bzw. Monochemotherapie, Park: Platinhaltige Chemotherapie bzw. Pemetrexed) ermittelt, da in beiden Studien unterschiedliche Chemotherapieregime hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht wurden (11, 45). Das mediane progressionsfreie Überleben für Patienten, die Best Supportive Care erhielten, betrug in der LUX-Lung 1-Studie 0,9 Monate (Abbildung 4-19) (37).

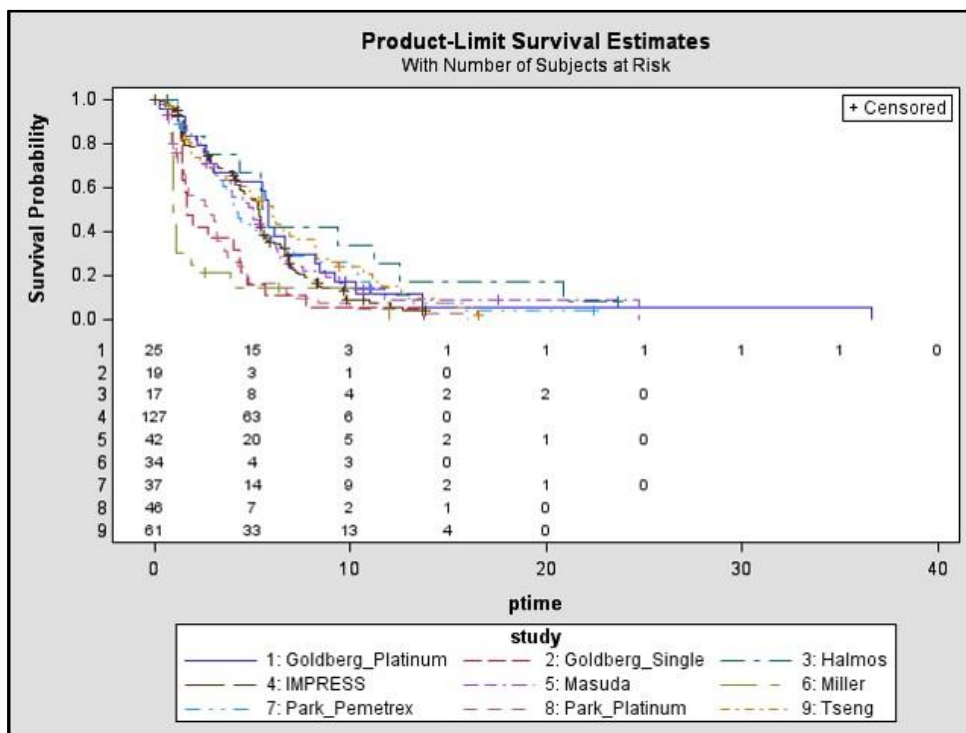


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben basierend auf den extrahierten Daten der historischen Vergleichsstudien
 Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Historischer Vergleich

Die Ergebnisse der Hazard Regressionsmodelle (Hauptanalysen und Sensitivitätsanalysen) sind in Tabelle 4-79 aufgeführt. Die Kaplan-Meier Kurven für die Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie oder zu Best Supportive Care sind in Abbildung 4-20 und in Abbildung 4-21 dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem historischen Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Komparator	Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert		
	N	N	Random Effects Model	Marginal Model	Standard Model
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien	411	374	0,348 (0,212; 0,573) p<0,0001	0,359 (0,302; 0,426) p<0,0001	0,359 (0,296; 0,436) p<0,0001
<i>Sensitivitätsanalysen^a</i>					
Nur Patienten in der Zweitlinie	129	313	0,362 (0,207; 0,631) p=0,0003	0,370 (0,294; 0,467) p<0,0001	0,370 (0,273; 0,503) p<0,0001

Vergleich	Osimertinib	Komparator	Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert		
	N	N	Random Effects Model	Marginal Model	Standard Model
Nur Studien, in denen ein Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung nicht erforderlich war	411	186	0,349 (0,204; 0,597) p<0,0001	0,367 (0,271; 0,498) p<0,0001	0,367 (0,292; 0,460) p<0,0001
Vergleich gegen die IMPRESS-Studie ^b	411	127	0,349 (0,272; 0,448) p<0,0001	0,349 (0,332; 0,366) p<0,0001	0,349 (0,272; 0,448) p<0,0001
Best Supportive Care					
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	282	34	0,147 (0,095; 0,226) p<0,0001	0,147 (0,113; 0,190) p<0,0001	0,147 (0,095; 0,226) p<0,0001
Sensitivitätsanalysen^a					
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	411	34	0,150 (0,099; 0,228) p<0,0001	0,150 (0,127; 0,177) p<0,0001	0,150 (0,099; 0,228) p<0,0001
<p>a: Tabelle 4-28 zeigt alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind in einem separaten Bericht dargestellt (41).</p> <p>b: In der IMPRESS-Studie wurden im Vergleich zu den anderen historischen Vergleichsstudien die besten Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erzielt.</p> <p>≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, hist.: Historisch, KI: Konfidenzintervall, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set AURAex, AURA2, IMPRESS: Full Analysis Set (AURAex, AURA2: alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben; IMPRESS: alle randomisierten Patienten)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Im Vergleich zu einer Chemotherapie zeigte sich in der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien) für das Hazard Ratio eine hohe statistische Signifikanz zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib wurden auch in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen einschließlich des Vergleichs mit der Studie, in der die besten Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erzielt wurden (IMPRESS), beobachtet (HR (95%-KI): 0,349 (0,272; 0,448); p<0,0001) (Tabelle 4-79).

In der Hauptanalyse des Vergleichs zu Best Supportive Care, in der nur die Patienten aus der Drittlinie oder aus höheren Therapielinien der AURAex- und der AURA2-Studie betrachtet wurden (AURApool (≥3L) vs. Miller 2012), war das Hazard Ratio für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ebenfalls zugunsten von Osimertinib statistisch signifikant (HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001). Auch in der dargestellten Sensitivitätsanalyse, in die die Ergebnisse aller Patienten der AURAex- und der AURA2-Studie (AURApool

(Gesamt) einfließen, konnte eine statistische Signifikanz zugunsten von Osimertinib beobachtet werden (HR (95%-KI): 0,150 (0,099; 0,228); $p < 0,0001$) (Tabelle 4-79).

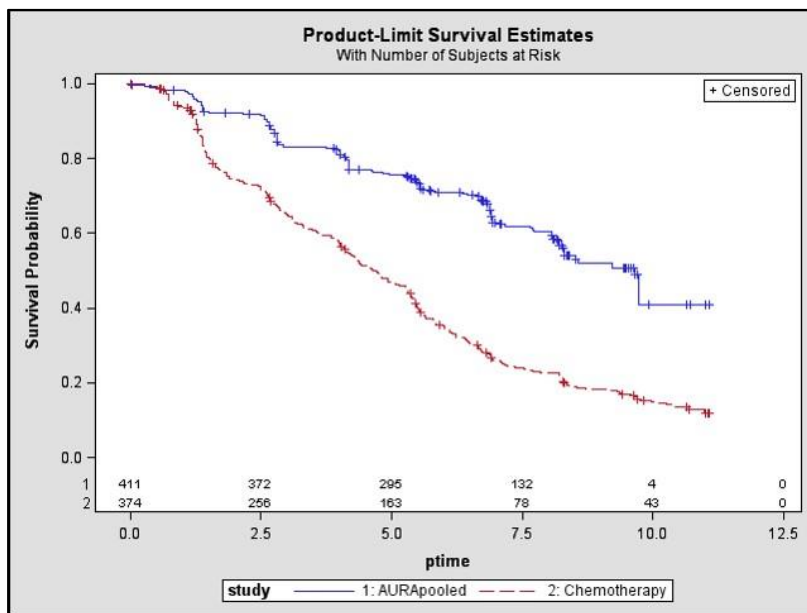


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (Osimertinib vs. Chemotherapie)

Daten zur Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der maximalen Nachbeobachtungszeit für Osimertinib zensiert.
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

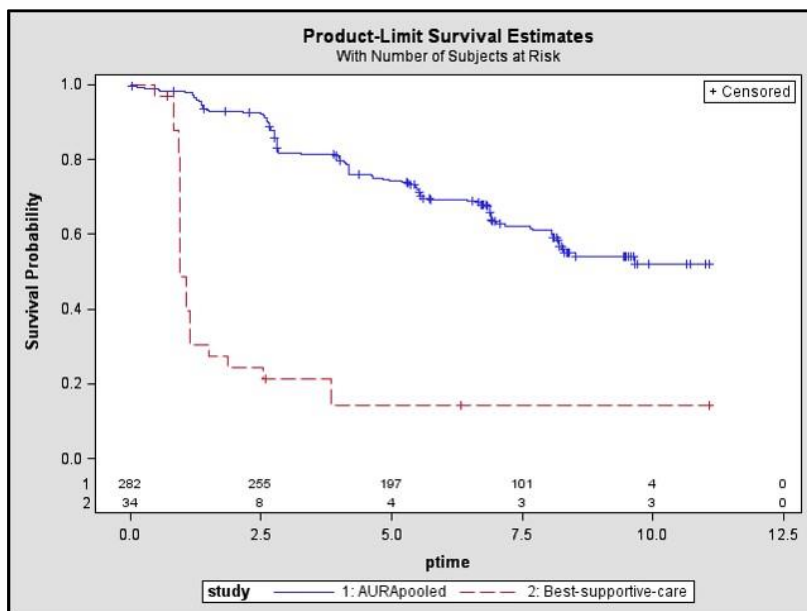


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im historischen Vergleich (Osimertinib vs. Best Supportive Care)

Daten zur Chemotherapie wurden zum Zeitpunkt der maximalen Nachbeobachtungszeit für Osimertinib zensiert.
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Adjustierter Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie sind in Tabelle 4-80 sowie in den Kaplan-Meier Kurven in Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	106/287 (36,9)	9,7	42/51 (82,4)	5,3	0,280 (0,185; 0,422)	p<0,0001
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	33/92 (35,9)	9,2	42/51 (82,4)	5,3	0,274 (0,165; 0,454)	p<0,0001

2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, vs.: Versus
 Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS
 Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, gingen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 287 Patienten in die Berechnung des adjustierten Vergleiches ein. Von den Patienten, die in beiden Studien in der Zweitlinie mit Osimertinib behandelt wurden (N=129), gingen 92 Patienten in den Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden 51 Patienten mit einer nachgewiesenen T790M-Mutation berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten von den im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten der Gesamtpopulation 36,9% eine Krankheitsprogression erlitten oder waren verstorben. Von den entsprechenden Patienten aus der Zweitlinienkohorte waren zu diesem Zeitpunkt 35,9% progredient oder verstorben. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Patienten aus der Gesamtpopulation 9,7 Monate und für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte 9,2 Monate. Patienten, die in der IMPRESS-Studie mit einer Chemotherapie behandelt und in diesem Vergleich berücksichtigt wurden, hatten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 5,3 Monaten. Im direkten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib sowohl für die Patienten aus der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001) als auch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001) (Tabelle 4-80).

Der schnell separierte Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven zum progressionsfreien Überleben zeigte einen früh einsetzenden Effekt zugunsten von Osimertinib, der sich im Zeitverlauf verstärkt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten unter Risiko ist der Kurvenverlauf ab zehn Monaten zum derzeitigen Zeitpunkt nicht aussagekräftig (Abbildung 4-22, Abbildung 4-23).

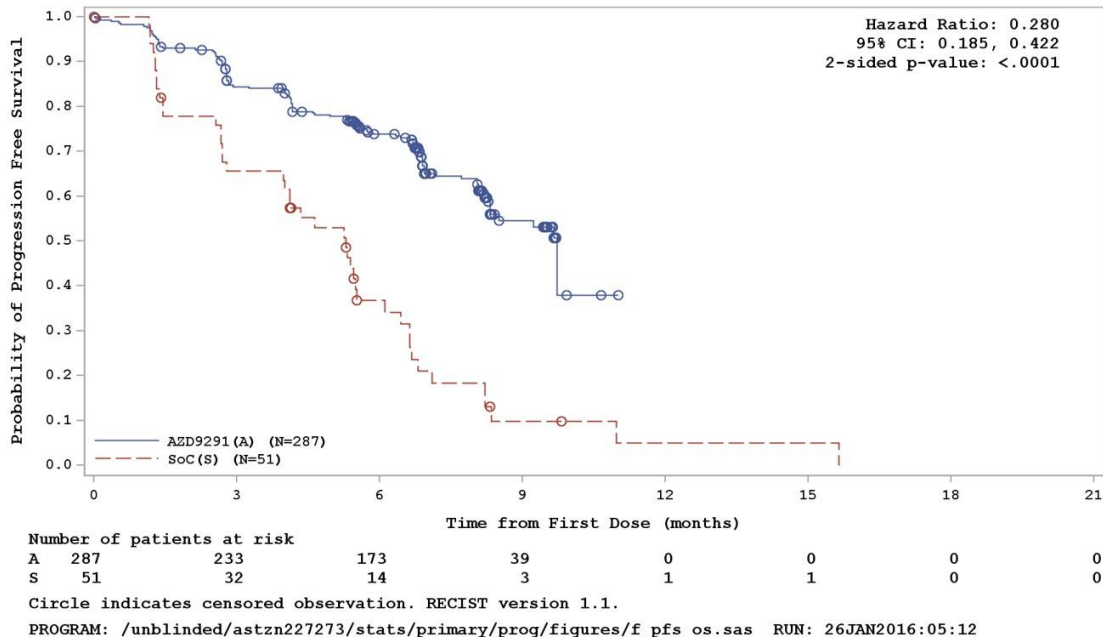


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. Chemotherapie (SoC))
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

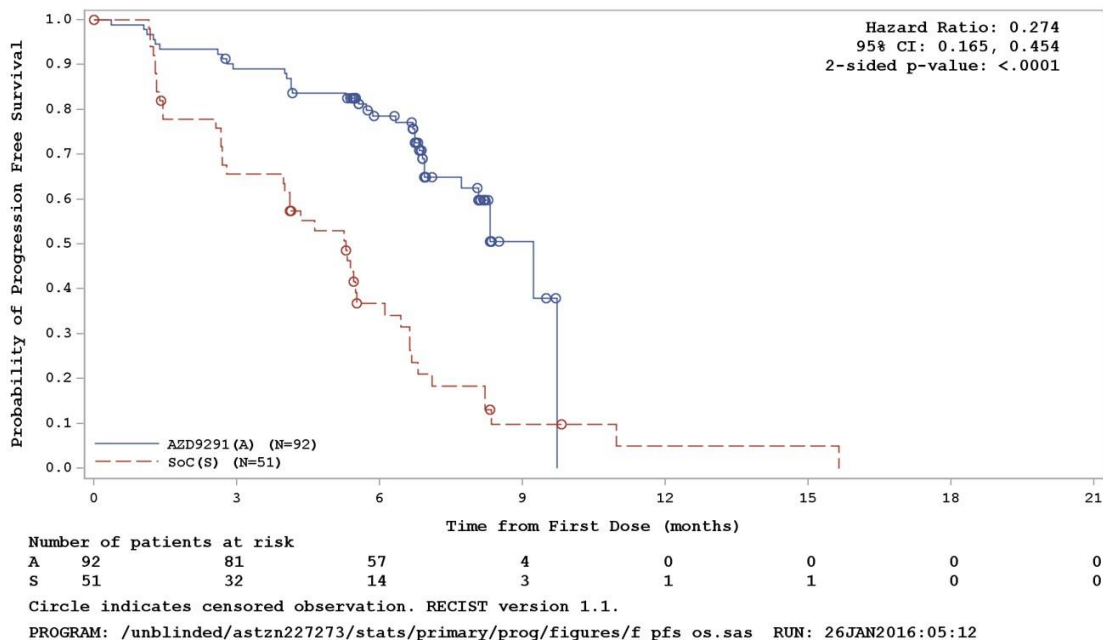


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (2L, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Vielzahl von Chemotherapien, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen, verglichen.

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes objektive Ansprechrate herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
8	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) Goldberg 2013 Mariano 2014 Masuda 2015 Park 2015 Shukuya 2015 Tseng 2014 Wu 2010		• • • • • • •	
1	LUX-Lung 1 Miller 2012)			•
a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes BSC: Best Supportive Care				

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.
AURA2 (D5160C00002)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR).

Studie	Operationalisierung
	Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem bei mindestens einer Visite festgestellten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR; nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für randomisierte Studien durch den Radiologen oder Prüfarzt). Für die Auswertung wurden nur Daten bis zur Progression oder bis zum letzten Erhebungszeitpunkt berücksichtigt, wenn keine Progression dokumentiert wurde. Die Analyse basierte auf dem Full Analysis Set. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells. Der Behandlungseffekt wurde durch das Odds Ratio zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben.
Goldberg 2013	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (nach Beurteilung durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Thoraxradiologen auf Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1)
Mariano 2014	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte, sofern möglich, auf der Basis der Tumorbefunde unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version unklar) nach Einschätzung des behandelnden Arztes
Masuda 2015	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Park 2015	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Shukuya 2015	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte auf der Basis der Tumorbefunde unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1)
Tseng 2014	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Wu 2010	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0).
LUX-Lung 1 (Miller 2012)	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR oder PR (nach Einschätzung eines unabhängigen Komitees auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.0).
BICR: Blinded Independent Central Review, BOR: Bestes Gesamtansprechen, CT: Computertomografie, CR: Vollständiges Ansprechen, MRT: Magnetresonanztomografie, ORR: Objektive Ansprechrate, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex (D5160C00001, Ph II)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes				
Goldberg 2013	Ja ^b	Nein	Unklar	Ja
Mariano 2014	Nein	Nein	Unklar	Ja
Masuda 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Park 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Shukuya 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Tseng 2014	Nein	Nein	Unklar	Ja
Wu 2010	Nein	Nein	Unklar	Ja
a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR). Die Primäranalyse der objektiven Ansprechrate basiert auf dieser Befundung.				
b: Die Beurteilung der Tumorbefunde erfolgte durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Radiologen				

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrates - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Best Supportive Care						
LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)	Niedrig	Ja	Ja	Unklar	Ja	Niedrig

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx und AURA2

In den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der primäre Endpunkt objektive Ansprechrates war definiert als prozentualer Anteil von Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen (Tabelle 4-82). Die Primäranalyse des Endpunktes objektive Ansprechrates basierte in beiden Studien auf der Beurteilung des radiologischen Tumorbefundes durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis-Sets. Diese Patientenpopulation entspricht etwa 95% (N=199 (AURAx); N=199 (AURA2)) der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes objektive Ansprechrates sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien für randomisiert kontrollierte Studien (Version 1.1) objektiv beurteilt. Der Endpunkt objektive Ansprechrates war definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem vollständigen oder partiellen Ansprechen (Tabelle 4-82). Die Beurteilung der Tumorbefunde erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes objektive Ansprechrates sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes objektive Ansprechrates als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)

In der LUX-Lung 1-Studie wurden ein CT oder MRT vom Thorax bis zum Becken der Patienten gemacht. Die bildgebenden Untersuchungen fanden zunächst vier, acht und zwölf Wochen nach dem Screening (Baseline) statt, danach im Abstand von acht Wochen. Der Endpunkt objektive Ansprechrates war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0) vollständigen oder partiellen Ansprechen (Tabelle 4-82). Die Beurteilung des Tumorstatus geschah durch ein gegenüber der Studienmedikation verblindetes Komitee. In die Auswertung des Endpunktes gingen die Ergebnisse aller randomisierten Patienten ein, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Da es sich bei dieser Studie um eine Studie Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht vollumfänglich beurteilt werden. Jedoch wurden im Vergleich beider Vollpublikationen keine Inkonsistenzen identifiziert. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, lagen darüber hinaus nicht vor. Abschließend wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt objektive Ansprechrates als *niedrig* eingestuft (36, 37).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Die Ergebnisse zum Tumoransprechen, die in die retrospektiven Beobachtungsstudien aufgenommen wurden, beruhen auf einer objektiven Auswertung radiologischer Tumorbefunde gemäß RECIST-Kriterien (Versionen 1.1 und 1.0). Der Endpunkt objektive Ansprechrates war jeweils definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Bezüglich der Verblindung des Endpunkterhebers wurde, sofern nicht anders angegeben, angenommen, dass dieser (in der Regel der behandelnde Arzt oder Radiologe) nicht verblindet war. In der Studie von Goldberg et al wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Beurteilung der Tumorbefunde durch einen verblindeten Radiologen erfolgte. Da es sich bei den retrospektiven Beobachtungsstudien um

Studien Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht beurteilt werden. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Retrospektive Beobachtungsstudien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Ferner können keine Aussagen zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips getroffen werden. Jedoch wurde aus Gründen der formalen Vollständigkeit in Bezug auf eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in den Bewertungsbögen *Nein* angekreuzt (Anhang 4-F) (11-14, 16, 17, 45).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrate werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (AURAex und AURA2), sowie für deren aggregierte Auswertung (AURApool) jeweils in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) und in Bezug auf einzelne Therapielinien (2L, $\geq 3L$) dargestellt (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ORR	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool		
	2L N=61	$\geq 3L$ N=138	Gesamt N=199	2L N=63	$\geq 3L$ N=136	Gesamt N=199	2L N=124	$\geq 3L$ N=274	Gesamt N=398
n	37	85	122	46	95	141	83	180	263
% (95%-KI)	60,7 (47,3; 72,9)	61,6 (52,9; 69,7)	61,3 (54,2; 68,1)	73,0 (60,4; 83,4)	69,9 (61,4; 77,4)	70,9 (64,0; 77,1)	66,9 (57,9; 75,1)	65,7 (59,7; 71,3)	66,1 (61,2; 70,7)

2L: Zweitlinie; $\geq 3L$: Drittlinie und spätere Therapielinien, BICR: Blinded Independent Central Review, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem objektiven Ansprechen, ORR: Objektive Ansprechrate, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Evaluable for Response Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag)
Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (61)

Die Primäranalyse des Endpunktes objektive Ansprechrate basierte auf dem Evaluable for Response Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag. Unter der Therapie mit Osimertinib wurden insgesamt hohe Ansprechraten von 61 bis 73% in beiden Studien für alle Patientenkollektive beobachtet (43, 44, 61).

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates aus den Vergleichsstudien

ORR	Chemotherapie								BSC
	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Goldberg 2013	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Shuku- ya 2015	Tseng 2014	Wu 2010	Miller 2012
	N=132	N=28	N=28	N=42	N=83	N=17	N=61	N=41	N=34
n	45	5	2	11	20	3	15	6	1
% (95%- KI)	34,1 (26,1; 42,8)	17,9 (6,1; 36,9)	7,1 (0,9; 23,5)	26,2 (13,9; 42,0)	24,1 (15,4; 34,7)	17,6 (3,8; 43,4)	24,6 (14,5; 37,3)	14,6 (5,6; 29,2)	2,9 (0,1; 15,3)

BSC: Best Supportive Care, KI: Konfidenzintervalle, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem objektiven Ansprechen, ORR: Objektive Ansprechrates

Datenschnitt IMPRESS: 05.05.2014, Analyse Set IMPRESS: Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht IMPRESS (35), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Soria 2015, Tseng 2014, Wu 2010, Miller 2012 (11-17, 37, 45) und Bericht zum historischen Vergleich (41)

Für die Vergleichsstudien, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation untersucht wurde, wurden objektive Ansprechrates von 7,1% bis 34,1% beschrieben (11-14, 16, 17, 35, 45). Die absolute Anzahl von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven Lungenkarzinom, die in der LUX-Lung 1-Studie Best Supportive Care erhielten und für die ein vollständiges oder partielles Ansprechen dokumentiert werden konnte, wurde nicht berichtet. Aus den Angaben der Vollpublikation kann jedoch abgeleitet werden, dass die Anzahl im besten Falle 1 und im schlechtesten Fall 0 gewesen sein muss. Unter der Annahme eines einzelnen Patienten mit einem nachgewiesenen vollständigen oder partiellen Ansprechen ergibt sich eine objektive Ansprechrates von 2,9% (37) (Tabelle 4-86).

Historischer Vergleich

Da mehrere Vergleichsstudien identifiziert werden konnten, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie untersucht wurde, wurde eine Meta-Analyse zum Endpunkt objektive Ansprechrates durchgeführt, um den mittleren Behandlungseffekt der eingeschlossenen Studien zu bestimmen (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-87: Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrates

Analyse	Statistik	Ergebnis
Heterogenität	Cochran Q, dF p-Wert I ²	14,679, dF=7 0,040 52,3%
Random-Effects Meta-Analyse	Anteil in % (95%-KI)	22,7 (16,8; 29,4)
Fixed-Effects Meta-Analyse	Anteil in % (95%-KI)	24,8 (20,8; 28,9)

Goldberg 2013
Mariano 2014
Masuda 2015
Park 2015
Shukuya 2015
Soria 2015
Tseng 2014
Wu 2010a

Pooled estimate

0% 20% 40% 60% 80% 100%

ORR

dF: Freiheitsgrade, I²: I²-Statistik; KI: Konfidenzintervall
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Daraus ergaben sich eine objektive Ansprechrates von 22,7% (Random-Effects Meta-Analyse), bzw. 24,8% (Fixed-Effects Meta-Analyse). Aufgrund der Tatsache, dass Hinweise auf Heterogenität vorlagen (I²=52,3%), wurde dem nachfolgenden Vergleich mit Osimertinib das Ergebnis der Random-Effects Meta-Analyse zugrunde gelegt, um Varianzen sowohl innerhalb der einzelnen Studien als auch zwischen den Studien zu berücksichtigen. Offensichtliche Gründe für die beobachtete Heterogenität wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-88: Historischer Vergleich der Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates

Vergleich	Osimertinib	Komparator ^a	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
	n/N (%)	n/N ^b (%)			
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes					
AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse	263/398 (66,1)	22,7	6,652 (4,436; 9,976) p<0,001	2,917 (2,209; 3,853) p<0,001	0,434 (0,354; 0,515) p<0,001
Sensitivitätsanalysen^c					
Nur Patienten in der Zweitlinie	83/124 (66,9)	23,1	6,613 (3,799; 11,511) p<0,001	2,856 (2,040; 3,999) p<0,001	0,435 (0,316; 0,554) p<0,001

Vergleich	Osimertinib	Komparator ^a	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
	n/N (%)	n/N ^b (%)			
Nur Studien, in denen ein Ansprechen auf eine vorherige EGFR TKI-Behandlung nicht erforderlich war	263/398 (66,1)	20,6	7,507 (5,026; 11,215) p<0,001	3,207 (2,420; 4,251) p<0,001	0,455 (0,378; 0,531) p<0,001
Vergleich gegen die IMPRESS-Studie ^d	263/398 (66,1)	45/132 (34,1)	3,766 (2,468; 5,706) p<0,001	1,938 (1,513; 2,482) p<0,001	0,320 (0,222; 0,418) p<0,001
Best Supportive Care					
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	180/274 (65,7)	1/34 (2,9)	63,191 (8,509; 469,272) p<0,001	22,336 (3,233; 154,317) p=0,002	0,628 (0,531; 0,724) p<0,001
Sensitivitätsanalysen^c					
AURApool (Gesamt) vs. Miller 2012	263/398 (66,1)	1/34 (2,9)	64,289 (8,699; 475,144) p=0,002	22,467 (3,254; 155,131) p=0,002	0,631 (0,542; 0,721) p<0,001
<p>a: Chemotherapie oder Best Supportive Care</p> <p>b: Absolute Zahlen wurden nur aufgeführt, wenn nur eine historische Vergleichsstudie in den entsprechenden Vergleich einbezogen wurde.</p> <p>c: Tabelle 4-29 zeigt alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt objektive Ansprechrates. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind in einem separaten Bericht dargestellt (41).</p> <p>d: In der IMPRESS-Studie wurden im Vergleich zu den anderen historischen Vergleichsstudien die besten Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates erzielt.</p> <p>≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, BICR: Blinded Independent Central Review, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RR: relatives Risiko, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor,</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: (AURAex, AURA2; Evaluable for Response Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag), Full Analysis Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Bei dem vorliegenden Vergleich RECIST-basierter Daten ist zu berücksichtigen, dass in der AURAex- und der AURA2-Studie ein vollständiges oder partielles Ansprechen nach vier Wochen bestätigt werden musste, da für nicht randomisierte einarmige Studien dies nach den RECIST-Vorgaben gefordert wird. Diese Vorgabe für eine Bestätigung des Ansprechens nach vier Wochen gilt nicht für randomisierte kontrollierte Studien (78). Daher ist der Vergleich des Ansprechens in den AURA-Studien gegenüber dem Ansprechen aus den randomisierten kontrollierten Studien als konservativ zu betrachten.

Die Effektschätzer (OR, RR, RD) für den Vergleich von Osimertinib vs. Chemotherapie und für den Vergleich von Osimertinib vs. Best Supportive Care sind in Tabelle 4-88 dargestellt. Im Vergleich zu einer Chemotherapie zeigte sich in der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse) für alle drei Effektschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); $p < 0,001$). Statistisch signifikante Unterschiede wurden auch in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen einschließlich des Vergleichs mit der Studie, in der die größte objektive Ansprechrates (IMPRESS) dokumentiert wurde, beobachtet (OR (95%-KI): 3,766 (2,468; 5,706); $p < 0,001$).

In der Hauptanalyse des Vergleichs zu Best Supportive Care, in der nur die Patienten aus der Drittlinie oder aus höheren Therapielinien der AURAex- und der AURA2-Studie betrachtet wurden (AURApool ($\geq 3L$) vs. Miller 2012), war die objektive Ansprechrates ebenfalls zugunsten von Osimertinib über alle Effektmaße hinweg statistisch signifikant höher (OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); $p < 0,001$). Auch in der dargestellten Sensitivitätsanalyse, in die die Ergebnisse aller Patienten der AURAex- und der AURA2-Studie (AURApool (Gesamt)) einfließen, zeigte sich für alle Effektschätzer ein statistisch signifikanter Unterschied (OR (95%-KI): 64,289 (8,699; 475,144); $p < 0,001$) (Tabelle 4-88).

Adjustierter Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates aus dem adjustierten Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den AURA-Studien behandelt wurden, mit den Patienten, die eine Chemotherapie im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten, sind in Tabelle 4-89 dargestellt.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	179/277 (64,6)	16/46 (34,8)	4,76 (2,21; 10,26) p<0,001	2,04 (1,35; 3,08) p<0,001	0,36 (0,20; 0,52) p<0,001
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	61/89 (68,5)	16/46 (34,8)	5,58 (2,25; 13,85) p<0,001	2,12 (1,39; 3,24) p<0,001	0,39 (0,21; 0,56) p<0,001

adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, vs: Versus
 Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS
 Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, wurden für die Analyse der objektiven

Ansprechrate 277 Patienten berücksichtigt. Von den Patienten, die in beiden Studien in der Zweitlinie mit Osimertinib behandelt wurden (N=129), gingen 89 Patienten in den Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie flossen Daten zu 46 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten Vergleich ein.

Auf Basis des Datenschnittes vom 01.05.2015 betrug die objektive Ansprechrate der berücksichtigten Patienten aus der Gesamtpopulation (AURApool (Gesamt)) und aus der Zweitlinienkohorte (AURApool (2L)) 64,6% bzw. 68,5%. Für die Patienten, die in der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie erhielten und in dieser Analyse berücksichtigt wurden, wurde eine objektive Ansprechrate von 34,8% ermittelt. Im direkten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib sowohl für die Patienten aus der Gesamtpopulation (OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); $p < 0,001$) als auch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); $p < 0,001$) (Tabelle 4-89).

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Vielzahl von Chemotherapien, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen, verglichen.

4.3.2.3.3.4 Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Krankheitskontrollrate herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAx (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
6	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) Goldberg 2013 Mariano 2014 Masuda 2015 Park 2015 Tseng 2014		• • • • •	
a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes BSC: Best Supportive Care				

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAx (D5160C00001, Ph II)	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als fünf Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Analyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.
AURA2 (D5160C00002)	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als 5 Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Analyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

Studie	Operationalisierung
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die 6 Wochen nach der Randomisierung ein CR, PR oder SD aufwiesen (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für randomisierte Studien durch den Prüfarzt oder Radiologen). Die Analyse basierte auf dem Full Analysis Set. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells. Der Behandlungseffekt wurde durch das Odds Ratio zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall und dem p-Wert angegeben.
Goldberg 2013	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die ein CR, PR oder SD aufwiesen (nach Beurteilung durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Thoraxradiologen auf Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Mariano 2014	Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien (Version unklar) nach Einschätzung des behandelnden Arztes.
Masuda 2015	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR, PR oder SD (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Park 2015	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR, PR oder SD (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
Tseng 2014	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem CR, PR oder SD (auf der Basis der Tumorbefunde entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1).
BICR: Blinded Independent Central Review, BOR: Bestes Gesamtansprechen, CR: Vollständiges Ansprechen, DCR: Krankheitskontrollrate, PR: Partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: Stabiler Erkrankungszustand	

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex (D5160C00001, Ph II)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Ja ^a	Ja	Ja	Ja

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes				
Goldberg 2013	Ja ^b	Nein	Unklar	Ja
Mariano 2014	Nein	Nein	Unklar	Ja
Masuda 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Park 2015	Nein	Nein	Unklar	Ja
Tseng 2014	Nein	Nein	Unklar	Ja
a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR).				
b: Die Beurteilung der radiologischen Aufnahmen erfolgte durch einen gegenüber der Medikation verblindeten Radiologen.				

Tabelle 4-93 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx und AURA2

In den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einem im Mindestabstand von fünf Wochen nach Studieneinschluss nachgewiesenen stabilen Erkrankungszustand (Tabelle 4-91). Die in diesem Dossier gezeigten Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate basierten in beiden Studien auf der Evaluierung des Tumorstatus und Ansprechens durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis-Sets. Diese Patientenpopulation entspricht etwa 95% (N=199 (AURAx); N=199 (AURA2)) der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes objektive Ansprechrates sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx- und die AURA2-Studie sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für randomisiert kontrollierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als prozentualer Anteil an Patienten, die sechs Wochen nach der Randomisierung ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder einen stabilen Erkrankungszustand aufwiesen (Tabelle 4-91). Die Beurteilung der Tumorbefunde erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Krankheitskontrollrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes Krankheitskontrollrate als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Die Ergebnisse zum Ansprechen, die in die retrospektiven Beobachtungsstudien aufgenommen wurden, beruhen auf einer objektiven Auswertung der Tumorbefunde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Aus der Vollpublikation von Mariano et al geht nicht hervor, welche RECIST-Version der Beurteilung der radiologischen Befunde zugrunde lag. Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war in allen Studien definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einem stabilen Erkrankungszustand (Tabelle 4-91). Bezüglich der Verblindung des Endpunkterhebers wurde, sofern nicht anders angegeben, angenommen, dass dieser (in der Regel der behandelnde Arzt) nicht verblindet war. In der Studie von Goldberg et al. wurde explizit darauf hingewiesen, dass die Beurteilung der radiologischen Aufnahmen durch einen verblindeten Radiologen erfolgte. Da es sich bei den retrospektiven Beobachtungsstudien um Studien Dritter handelt, kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht beurteilt werden. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Retrospektive Beobachtungsstudien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene. Ferner können keine Aussagen zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips getroffen werden. Jedoch wurde aus Gründen der formalen Vollständigkeit in Bezug auf eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips in den Bewertungsbögen *Nein* angekreuzt (Anhang 4-F) (11-13, 16, 45).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (AURAex und AURA2), sowie für deren aggregierte Auswertung (AURApool) jeweils in Bezug auf die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) und in Bezug auf einzelne Therapielinien (2L, $\geq 3L$) dargestellt (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

DCR	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool		
	2L N=61	$\geq 3L$ N=138	Gesamt N=199	2L N=63	$\geq 3L$ N=136	Gesamt N=199	2L N=124	$\geq 3L$ N=274	Gesamt N=398
n	54	126	180	58	124	182	112	250	362
%	88,5	91,3	90,5	92,1	91,2	91,5	90,3	91,2	91,0
(95%-KI)	(77,8; 95,3)	(85,3; 95,4)	(85,5; 94,2)	(82,4; 97,4)	(85,1; 95,4)	(86,7; 94,9)	(83,7; 94,9)	(87,3; 94,3)	(87,7; 93,6)

2L: Zweitlinie; ≥ 3 L: Drittlinie und spätere Therapielinien, BICR: Blinded Independent Central Review
 DCR: Krankheitskontrollrate, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem objektiven Ansprechen oder einem stabilen Erkrankungszustand, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
 Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Evaluable for Response Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag)
 Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (61)

Die aufgeführten Ergebnisse basieren auf dem Evaluable for Response Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zu Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumorstatus vorlag. Unter der Therapie mit Osimertinib betrug die Krankheitskontrollrate über alle untersuchten Patientenkollektive hinweg etwa 90% (Tabelle 4-94) (43, 44, 61).

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus den Vergleichsstudien

DCR	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Goldberg 2013	Mariano 2014	Masuda 2015	Park 2015	Tseng 2014
	N=132	N=28	N=28	N=42	N=83	N=61
n	104	20	14	26	52	38
% (95%-KI)	78,8 (70,8; 85,4)	71,4 (51,3; 86,8)	50,0 (30,6; 69,4)	61,9 (45,6; 76,4)	62,7 (51,3; 73,0)	62,3 (49,0; 74,4)

DCR: Krankheitskontrollrate, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem objektiven Ansprechen oder stabilen Erkrankungszustand
 Datenschnitt IMPRESS: 05.05.2014, Analyse Set IMPRESS: Full Analysis Set (alle randomisierten Patienten)
 Quelle: Studienbericht IMPRESS (35), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Soria 2015, Tseng 2014 (11-13, 15, 16, 45)

In den Vergleichsstudien, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation untersucht wurde, wurde eine Krankheitskontrollrate von 50% bis knapp 80% beobachtet (Tabelle 4-95) (11-13, 15, 16, 35, 45). Angaben zur Krankheitskontrollrate für die Behandlung mit Best Supportive Care liegen nicht vor.

Historischer Vergleich

Da mehrere Vergleichsstudien identifiziert werden konnten, in denen die Wirksamkeit einer Chemotherapie untersucht wurde und aus denen Angaben zur Krankheitskontrollrate entnommen werden konnten, wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, um den mittleren Behandlungseffekt der eingeschlossenen Studien zu bestimmen (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-96: Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate

Analyse	Statistik	Ergebnis
Heterogenität	Cochran Q, dF	14,412, dF=5
	p-Wert	0,013
	I ²	65,3%
Random-Effects Meta-Analyse	Anteil in % (95%-KI)	65,6 (56,7; 73,9)
Fixed-Effects Meta-Analyse	Anteil in % (95%-KI)	68,1 (63,2; 72,7)

Goldberg 2013
Mariano 2014
Masuda 2015
Park 2015
Soria 2015
Tseng 2014

Pooled estimate

0% 20% 40% 60% 80% 100%

DCR

dF: Freiheitsgrade, I²: I²-Statistik; KI: Konfidenzintervall
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Die Meta-Analyse ergab eine Krankheitskontrollrate von 65,6% (Random-Effects Meta-Analysis), bzw. 68,1% (Fixed-Effects Meta-Analysis). Aufgrund der Tatsache, dass Hinweise auf Heterogenität vorlagen (I²=65,3%), wurde dem nachfolgenden Vergleich mit Osimertinib das Ergebnis der Random-Effects Meta-Analyse zugrunde gelegt, um Varianzen sowohl innerhalb der einzelnen Studien als auch zwischen den Studien zu berücksichtigen. Offensichtliche Gründe für die beobachtete Heterogenität wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem historischen Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Komparator	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N ^a (%)			
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>					
AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse	362/368 (91,0)	65,6	5,300 (3,159; 8,891) p<0,001	1,389 (1,211; 1,593) p<0,001	0,255 (0,157; 0,352) p<0,001

Vergleich	Osimertinib	Komparator	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N ^a (%)			
<i>Sensitivitätsanalysen</i>					
Nur Patienten in der Zweitlinie	112/124 (90,3)	64,6	5,185 (2,464; 10,912) p<0,001	1,405 (1,186; 1,665) p<0,001	0,260 (0,135; 0,385) p<0,001
Nur Studien, in denen ein Ansprech- en auf eine vor- herige EGFR TKI- Behandlung nicht erforderlich war	362/368 (91,0)	60,6	6,520 (4,199; 10,124) p<0,001	1,499 (1,339; 1,679) p<0,001	0,303 (0,228; 0,378) p<0,001
Vergleich gegen die IMPRESS-Studie ^c	362/368 (91,0)	104/132 (78,8)	2,707 (1,578; 4,645) p<0,001	1,154 (1,051; 1,268) p=0,003	0,122 (0,041; 0,202) p=0,003
<p>a: Absolute Zahlen wurden nur aufgeführt, wenn nur eine historische Vergleichsstudie in den entsprechenden Vergleich einbezogen wurde.</p> <p>b: Tabelle 4-30 zeigt alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate. Die Ergebnisse aller Sensitivitätsanalysen sind in einem separaten Bericht dargestellt (41).</p> <p>c: In der IMPRESS-Studie wurden im Vergleich zu den anderen historischen Vergleichsstudien die besten Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate erzielt.</p> <p>BICR: Blinded Independent Central Review, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RR: relatives Risiko, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Evaluable for Response Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag), Full Analysis Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Die Effektschätzer (OR, RR, RD) für den Vergleich von Osimertinib gegen eine Chemotherapie sind in Tabelle 4-97 dargestellt. In der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse) zeigte sich für alle drei Effektschätzer ein signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); p<0,001). Statistisch signifikante Unterschiede wurden auch in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen einschließlich des Vergleichs mit der Studie, in der die höchste Krankheitskontrollrate (IMPRESS) dokumentiert wurde, beobachtet (OR (95%-KI): 2,707 (1,578; 4,645); p<0,001).

Angaben zur Krankheitskontrollrate für die Behandlung mit Best Supportive Care liegen nicht vor.

Adjustierter Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den AURA-Studien behandelt wurden, mit den Patienten, die eine Chemotherapie im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten, sind in Tabelle 4-98 dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	255/277 (92,1)	35/46 (76,1)	4,39 (1,71; 11,28) p=0,002	1,24 (1,04; 1,47) p=0,015	0,18 (0,05; 0,31) p=0,008
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	83/89 (93,3)	35/46 (76,1)	5,55 (1,66; 18,58) p=0,005	1,27 (1,05; 1,53) p=0,012	0,20 (0,05; 0,35) p=0,009

adj.: Adjustiert, 2L: Zweitlinie, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko, vs.: Versus
 Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS
 Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, wurden für die Analyse der Krankheitskontrollrate 277 Patienten berücksichtigt. Von den Patienten, die in beiden Studien in der Zweitlinie mit Osimertinib behandelt wurden (N=129), gingen 89 Patienten in den Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie flossen Daten zu 46 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten Vergleich ein.

Auf Basis des Datenschnittes vom 01.05.2015 betrug die Krankheitskontrollrate der berücksichtigten Patienten aus der Gesamtpopulation (AURApool (Gesamt)) und aus der Zweitlinienkohorte (AURApool (2L)) 92,1% bzw. 93,3%. Für die Patienten, die in der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie erhielten und in dieser Analyse berücksichtigt wurden, wurde eine Krankheitskontrollrate von 76,1% ermittelt. Im direkten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib für die Patienten aus der Gesamtpopulation (OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); p=0,002) und für die Patienten der Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); p=0,005) (Tabelle 4-98).

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der

Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Vielzahl von Chemotherapien, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen, verglichen.

4.3.2.3.3.5 Symptomatik – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen für den Endpunkt Symptomatik

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAx (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes BSC: Best Supportive Care				

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAx (D5160C00001, Ph II)	EORTC QLQ-LC13 Ergebnisse zu folgenden im SAP als Key PRO Measures definierten Symptomen werden berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Husten • Hämoptyse • Schmerzen in der Brust • Schmerzen im Arm oder in der Schulter • Schmerzen in anderen Körperteilen a) Jeweils prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung des Symptoms im Vergleich zu Baseline nach 6, 12 und 30 Wochen b) Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores
AURA2 (D5160C00002)	EORTC QLQ-LC13 Ergebnisse zu folgenden im SAP als Key PRO Outcome Measures definierten Symptomen werden berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Husten • Hämoptyse • Schmerzen in der Brust • Schmerzen im Arm oder in der Schulter • Schmerzen in anderen Körperteilen a) Jeweils prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung des Symptoms im Vergleich zu Baseline nach 6, 12 und 24 Wochen b) Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, PRO: Von Patienten berichtete Ergebnisse, QLQ- C13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13, SAP: Statistischer Analyseplan	

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Symptomatik - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Ja	Ja	Ja

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx

In der Studie AURAx (D5160C00001, Ph II) wurde die Symptomatik mithilfe des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression erhoben. Der Fragebogen ist speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt worden und ist validiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=201), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (44, 62, 64).

AURA2

In der Studie AURA2 (D5160C00002) wurde die Symptomatik mithilfe des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 relativ zum Behandlungsbeginn zunächst wöchentlich über die ersten sechs Wochen und nachfolgend alle drei Wochen während der Behandlung mit der

Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben. Der Fragebogen ist speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt worden und ist validiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=210), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURA2-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 63, 65).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik, die in der AURAex- (D5160C0001, Ph II) und in der AURA2-Studie (D5160C00002) mithilfe des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erhoben wurden, werden in diesem Dossier nur deskriptiv dargestellt, da keine Vergleichsdaten vorliegen. Ferner beruht die Darstellung nur auf den Daten für die jeweilige Gesamtpopulation beider Studien. Da die Symptomatik in beiden Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst wurde, sind die Ergebnisse in Tabelle 4-102 separat für beide Studien aufgeführt.

In den jeweiligen statistischen Analyseplänen beider Studien wurden die folgenden Symptome als Key PRO Outcome Measures definiert (62, 63):

- Dyspnoe
- Husten
- Hämoptyse
- Schmerzen in der Brust
- Schmerzen in Armen/Schultern
- Schmerzen in anderen Körperteilen

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptom	Zeitpunkt	n (%) ^a	Anzahl Patienten n (%) ^b		
			Verbesserung (≤-5) ^c	Stabil (-4 bis +4) ^c	Verschlechterung (≥+5) ^c
Dyspnoe	AURAx				
	Woche 6	180 (89,6)	79 (43,9)	80 (44,4)	21 (11,7)
	Woche 12	172 (85,6)	75 (43,6)	77 (44,8)	20 (11,6)
	Woche 30	125 (62,2)	54 (43,2)	48 (38,4)	23 (18,4)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	58 (37,9)	65 (42,5)	30 (19,6)
	Woche 12	140 (66,7)	52 (37,1)	65 (46,4)	23 (16,4)
	Woche 24	119 (56,7)	43 (36,1)	51 (42,9)	25 (21,0)
Husten	AURAx				
	Woche 6	182 (90,5)	66 (36,3)	103 (56,6)	13 (7,1)
	Woche 12	172 (85,6)	60 (34,9)	91 (52,9)	21 (12,2)
	Woche 30	125 (62,2)	45 (36,0)	61 (48,8)	19 (15,2)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	57 (37,3)	83 (54,2)	13 (8,5)
	Woche 12	140 (66,7)	50 (35,7)	76 (54,3)	14 (10,0)
	Woche 24	119 (56,7)	43 (36,1)	58 (48,7)	18 (15,1)
Hämoptyse	AURAx				
	Woche 6	182 (90,5)	10 (5,5)	167 (91,8)	5 (2,7)
	Woche 12	172 (85,6)	6 (3,5)	163 (94,8)	3 (1,7)
	Woche 30	125 (62,2)	7 (5,6)	113 (90,4)	5 (4,0)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	16 (10,5)	134 (87,6)	3 (2,0)
	Woche 12	140 (66,7)	12 (8,6)	124 (88,6)	4 (2,9)
	Woche 24	119 (56,7)	7 (5,9)	109 (91,6)	3 (2,5)
Schmerzen in der Brust	AURAx				
	Woche 6	182 (90,5)	59 (32,4)	105 (57,7)	18 (9,9)
	Woche 12	172 (85,6)	51 (29,8)	106 (62,0)	14 (8,2)
	Woche 30	125 (62,2)	36 (28,8)	76 (60,8)	13 (10,4)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	43 (28,1)	101 (66,0)	9 (5,9)
	Woche 12	140 (66,7)	37 (26,4)	94 (67,1)	9 (6,4)
	Woche 24	119 (56,7)	32 (26,9)	72 (60,5)	15 (12,6)

Symptom	Zeitpunkt	n (%) ^a	Anzahl Patienten n (%) ^b		
			Verbesserung (≤ -5) ^c	Stabil (-4 bis +4) ^c	Verschlechterung ($\geq +5$) ^c
Schmerzen in Armen/Schultern	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	49 (26,9)	116 (63,7)	17 (9,3)
	Woche 12	172 (85,6)	45 (26,2)	105 (61,0)	22 (12,8)
	Woche 30	125 (62,2)	32 (25,6)	70 (56,0)	23 (18,4)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	35 (23,0)	96 (62,7)	22 (14,4)
	Woche 12	140 (66,7)	36 (25,7)	85 (60,7)	19 (13,6)
	Woche 24	119 (56,7)	33 (27,7)	69 (58,0)	17 (14,3)
Schmerzen in anderen Körperteilen	AURAex				
	Woche 6	176 (87,6)	70 (39,8)	84 (47,7)	22 (12,5)
	Woche 12	172 (85,6)	64 (38,3)	80 (47,9)	23 (13,8)
	Woche 30	125 (62,2)	46 (36,8)	62 (49,6)	17 (13,6)
	AURA2				
	Woche 6	153 (72,9)	34 (22,2)	94 (61,4)	25 (16,3)
	Woche 12	140 (66,7)	29 (20,7)	84 (60,0)	27 (19,3)
	Woche 24	119 (56,7)	22 (18,5)	72 (60,5)	25 (21,0)
<p>a: Der prozentuale Anteil stellt die Rücklaufquote in Bezug auf das jeweilige Full Analysis-Set dar (N=201 (AURAex); N=210 (AURA2)).</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen.</p> <p>c: In Anlehnung an Osoba et al. 1998 (93)</p> <p>Datenschnitt AURAex, AURA2: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Full Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.)</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44)</p>					

Die Analyse des Endpunktes Symptomatik basierte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Auf Basis des aktuellen Datenschnittes vom 01.05.2015 waren die Rücklaufquoten auch nach über einem halben Jahr sehr hoch. In der AURAex-Studie betrug die Rücklaufquote nach 42 Wochen noch über 80%. In der AURA2-Studie lag die Rücklaufquote nach 30 Wochen bei knapp 60% (43, 44).

Die in Tabelle 4-102 gezeigten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Zeitpunkte innerhalb des Zeitraumes, in dem die Rücklaufquote in Bezug auf das Full Analysis-Set bei mindestens 50% lag (AURAex: bis Woche 30; AURA2: bis Woche 24). In beiden Studien berichteten bereits nach sechs Wochen knapp 40% der Patienten eine Verbesserung des Hustens und der Dyspnoe. Eine deutliche Verbesserung wurde auch nach 30 Wochen (AURAex) bzw. 24 Wochen (AURA2) beobachtet. Bei weiteren 40% der Patienten wurde zu beiden

Zeitpunkten keine Veränderung dieser Symptome beobachtet. Etwa 10 bis 20% der Patienten berichteten von einer Verschlechterung des Husten oder der Dyspnoe. Eine Linderung der Schmerzen (Brust, Arme/Schultern, andere Körperteile) berichteten in beiden Studien über den jeweiligen Zeitraum ca. 20 bis 40% der Patienten. Etwa 45 bis 65% der Patienten litten an gleichbleibenden Schmerzen, und bei ca. 6 bis 20% der Patienten verschlimmerten sich die Schmerzen. In Bezug auf die Hämoptyse konnte im Wesentlichen keine Änderung im Studienverlauf beobachtet werden.

Die in Tabelle 4-102 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass in beiden Studien bei mehr als 80% der Patienten bereits nach sechs Wochen eine effektive Symptomkontrolle erreicht werden konnte. Diese schnell einsetzende Verbesserung wesentlicher Lungenkrebs-assoziiertes Symptome ist auch in den nachfolgenden Abbildungen zu erkennen (Abbildung 4-24, Abbildung 4-25). In beiden Studien zeigte sich ein rascher Abfall des mittleren Symptom Scores für Dyspnoe, Husten und Schmerzen (Brust, Arme/Schulter und andere Körperteile). In der AURA2-Studie, in der die Symptomatik über die ersten sechs Wochen wöchentlich erfasst wurde, konnte dieser sogar bereits nach Woche 2 beobachtet werden. Der mittlere Symptom Score war für alle o.g. Symptome in beiden Studien über einen Zeitraum von mehr als einem halben Jahr im Vergleich zu Baseline konstant erniedrigt. In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Symptomatik zeigt sich, dass die Einnahme von Osimertinib nicht nur zu einer schnell einsetzenden sondern auch zu einer langanhaltenden Verbesserung Lungenkrebs-assoziiertes Symptome führt.

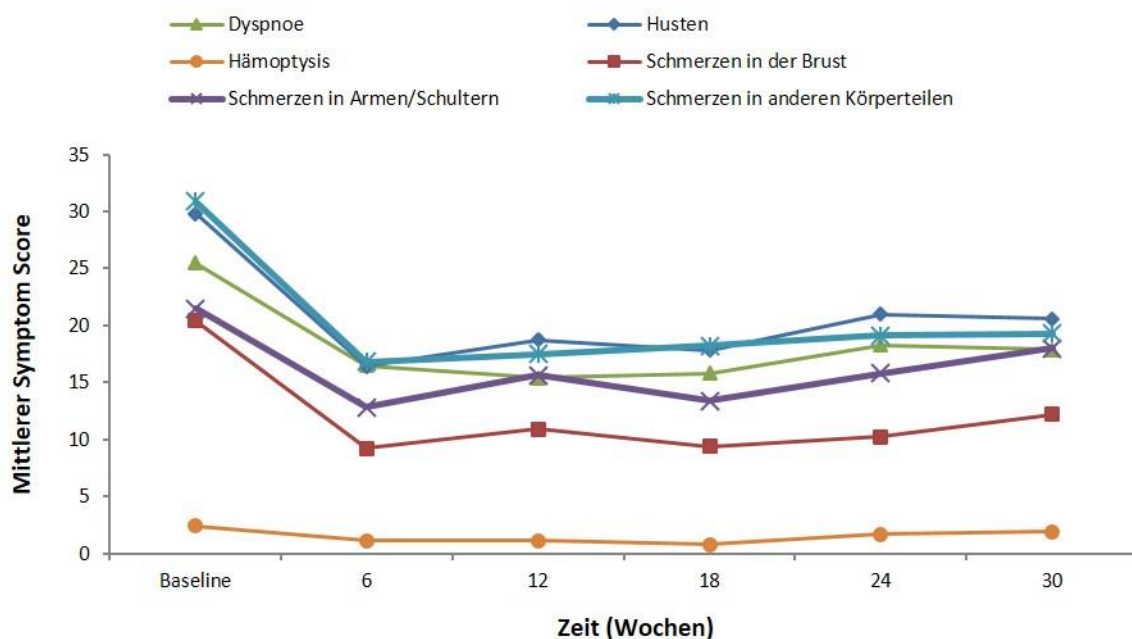


Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURAex-Studie
Modifiziert nach Ryden et al. 2015 (131)

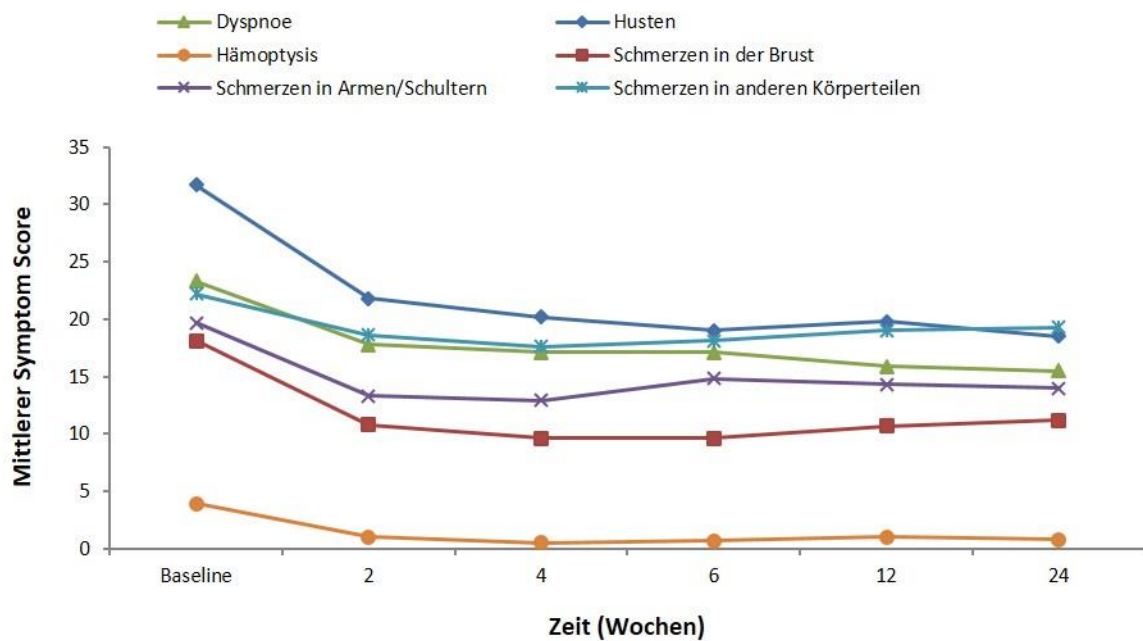


Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURA2-Studie

Modifiziert nach Ryden et al. 2015 (131)

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAx (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
1 ^b	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)		•	

a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
b: Nur aus der IMPRESS-Studie können Vergleichsdaten zur Lebensqualität herangezogen werden.
BSC: Best Supportive Care

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAx (D5160C00001, Ph II)	<p>1. EORTC QLQ-C30 Ergebnisse zu folgenden Skalen werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Physische Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>a. Jeweils Prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung des Symptoms im Vergleich zu Baseline nach 6, 12 und 30 Wochen</p> <p>b. Zeitlicher Verlauf des mittleren Scores</p>
AURA2 (D5160C00002)	<p>1. EORTC QLQ-C30 Ergebnisse zu folgenden Skalen werden berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Physische Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>a. Jeweils Prozentualer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung des Symptoms im Vergleich zu Baseline nach 6, 12 und 24 Wochen</p> <p>b. Zeitlicher Verlauf des mittleren Scores</p>

Studie	Operationalisierung
	2. EQ-5D-5L a. Zeitlicher Verlauf der mittleren EQ-5D-VAS b. Zeitlicher Verlauf des mittleren EQ-5D-Utility Index
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	1. EQ-5D-3L a. Zeitlicher Verlauf der EQ-5D-VAS b. Zeitlicher Verlauf des mittleren EQ-5D-Utility Index
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 3.0, VAS: Visuelle Analogskala	

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

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
<i>EORTC QLQ-C30</i>				
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Ja	Ja	Ja
<i>EQ-5D</i>				
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Ja	Ja	Ja
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 3.0				

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
EQ-5D						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions						

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAex

In der Studie AURAex (D5160C00001, Ph II) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des Fragebogens QLQ-C30 in Papierform alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression erhoben. Der Fragebogen ist ein generischer Fragebogen für Krebserkrankungen und ist validiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=201), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (44, 62, 64).

AURA2

In der Studie AURA2 (D5160C00002) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe der Fragebögen QLQ-C30 und EQ-5D-5L in elektronischer Form alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben. Der Fragebogen QLQ-C30 ist ein generischer Fragebogen für Krebserkrankungen und ist validiert. Der Fragebogen EQ-5D-5L ist ein generischer Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist validiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung

unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=210), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 63, 65).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe der Fragebögen EQ-5D-3L und Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) jeweils in Papierform relativ zum Behandlungsbeginn zunächst alle drei Wochen über die ersten 18 Wochen und nachfolgend alle sechs Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Therapieabbruch, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben. Da der Fragebogen FACT-L in den beiden AURA-Studien nicht eingesetzt wurde, können für den Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Osimertinib nur die Daten zum Fragebogen EQ-5D-3L herangezogen werden. Der EQ-5D-3L ist ein generischer Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist validiert. Da die Patienten gegenüber der Studienmedikation verblindet waren, erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Evaluable for Quality of Life-Set (N=253) definiert als alle Patienten, für die zum Behandlungsbeginn und an mindestens einem weiteren Zeitpunkt die Lebensqualität erfasst wurde. Da diese Population über 95% der FAS-Population (N=265) umfasst, wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird abschließend als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

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.

Ergebnisse aus den Einzelstudien (EORTC QLQ-C30)

Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, die in der AURAex-(D5160C00001, Ph II) und in der AURA2-Studie (D5160C00002) mithilfe des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, werden in dieser Nutzenbewertung nur deskriptiv aufgeführt, da keine Vergleichsdaten vorliegen. Nachfolgend werden Daten zum globalen Gesundheitsstatus, sowie zu den fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) dargestellt (Tabelle 4-107, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - weitere Untersuchungen

Skala	Zeitpunkt	n (%) ^a	Anzahl Patienten n (%) ^b		
			Verbesserung (≤ -10) ^c	Stabil (-9 bis +9) ^c	Verschlechterung ($\geq +10$) ^c
Globaler Gesundheitsstatus	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	74 (40,7)	88 (48,4)	20 (11,0)
	Woche 12	173 (86,1)	76 (43,9)	77 (44,5)	20 (11,6)
	Woche 30	125 (62,2)	55 (44,0)	46 (36,8)	24 (19,2)
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	65 (38,0)	81 (47,4)	25 (14,6)
	Woche 12	153 (72,9)	57 (37,3)	70 (45,8)	26 (17,0)
Woche 24	130 (61,9)	46 (35,4)	67 (51,5)	17 (13,1)	
Körperliche Funktion	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	58 (31,9)	105 (57,7)	19 (10,4)
	Woche 12	174 (86,6)	57 (32,8)	95 (54,6)	22 (12,6)
	Woche 30	125 (62,2)	40 (32,0)	68 (54,4)	17 (13,6)
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	51 (29,8)	109 (63,7)	11 (6,4)
	Woche 12	153 (72,9)	57 (29,8)	79 (51,6)	17 (11,1)
Woche 24	130 (61,9)	46 (35,4)	66 (50,8)	18 (13,8)	
Rollenfunktion	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	70 (38,5)	72 (39,6)	40 (22,0)
	Woche 12	174 (86,6)	74 (42,5)	69 (39,7)	31 (17,8)
	Woche 30	125 (62,2)	45 (36,0)	51 (40,8)	29 (23,2)
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	65 (38,0)	77 (45,0)	29 (17,0)
	Woche 12	153 (72,9)	54 (35,3)	75 (49,0)	24 (15,7)
Woche 24	130 (61,9)	50 (38,5)	61 (46,9)	19 (14,6)	
Emotionale Funktion	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	49 (26,9)	108 (59,3)	25 (13,7)
	Woche 12	173 (86,1)	44 (25,4)	120 (69,4)	9 (5,2)
	Woche 30	125 (62,2)	28 (22,4)	77 (61,6)	20 (16,0)

Skala	Zeitpunkt	n (%) ^a	Anzahl Patienten n (%) ^b		
			Verbesserung (≤ -10) ^c	Stabil (-9 bis +9) ^c	Verschlechterung ($\geq +10$) ^c
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	59 (34,5)	102 (59,6)	10 (5,8)
	Woche 12	153 (72,9)	48 (31,4)	93 (60,8)	12 (7,8)
	Woche 24	130 (61,9)	37 (28,5)	76 (58,5)	17 (13,1)
Kognitive Funktion	AURAex				
	Woche 6	181 (90,0)	45 (24,9)	101 (55,8)	35 (19,3)
	Woche 12	173 (86,1)	51 (29,5)	80 (46,2)	42 (24,3)
	Woche 30	125 (62,2)	22 (17,6)	68 (54,4)	35 (28,0)
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	57 (33,3)	89 (52,0)	25 (14,6)
	Woche 12	153 (72,9)	48 (31,4)	75 (49,0)	30 (19,6)
	Woche 24	130 (61,9)	36 (27,7)	63 (48,5)	31 (23,8)
Soziale Funktion	AURAex				
	Woche 6	182 (90,5)	75 (41,2)	84 (46,2)	23 (12,6)
	Woche 12	173 (86,1)	73 (42,2)	83 (48,0)	17 (9,8)
	Woche 30	125 (62,2)	45 (36,0)	55 (44,0)	25 (20,0)
	AURA2				
	Woche 6	171 (81,4)	75 (43,9)	76 (44,4)	20 (11,7)
	Woche 12	153 (72,9)	61 (39,9)	76 (49,7)	16 (10,5)
	Woche 24	130 (61,9)	51 (39,2)	63 (48,5)	16 (12,3)
<p>a: Der prozentuale Anteil stellt die Rücklaufquote in Bezug auf das jeweilige Full Analysis-Set dar (N=201 (AURAex); N=210 (AURA2)).</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten, für die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen.</p> <p>c: Gemäß Osoba et al. 1998 (93)</p> <p>Datenschnitt AURAex, AURA2: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Full Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.)</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44)</p>					

Die Datenanalyse beruhte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Auf Basis des aktuellen Datenschnittes vom 01.05.2015 waren die Rücklaufquoten auch nach über einem halben Jahr sehr hoch. In der AURAex-Studie betrug die Rücklaufquote nach 42 Wochen noch über 80%. In der AURA2-Studie lag die Rücklaufquote nach 30 Wochen bei über 60% (43, 44).

Die in Tabelle 4-107 gezeigten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Zeitpunkte innerhalb des Zeitraumes, in dem die Rücklaufquote in Bezug auf das Full Analysis-Set bei mindestens 50% lag (AURAex: bis Woche 30; AURA2: bis Woche 24). Bei etwa 40% der Patienten wurde bereits nach sechs Wochen in beiden Studien eine klinisch relevante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus beobachtet. Diese zeigte sich auch nach 30 Wochen (AURAex) bzw. nach 24 Wochen (AURA2). Für ca. 35 bis 50% der Patienten konnte für den dargestellten Zeitraum keine klinisch relevante Änderung dokumentiert werden. Von einer Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus berichteten etwa 10 bis 20% der Patienten (43, 44).

In Bezug auf die fünf Funktionsskalen zeigte sich ein ähnliches Bild. Über alle Funktionsskalen hinweg berichteten in beiden Studien über den dargestellten Zeitraum etwa 20 bis 45% der Patienten von einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei weiteren 40 bis 70% der Patienten wurde keine Veränderung beobachtet. Von einer Verschlechterung berichteten 5 bis 30% der Patienten (43, 44).

Die in Tabelle 4-107 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass in beiden Studien mehr als 80% der Patienten bereits nach sechs Wochen von einer mindestens gleichbleibenden Lebensqualität berichteten. Etwa 25 bis 40% berichteten sogar von einer Verbesserung der Lebensqualität. Diese ist auch in Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27 zu erkennen, in denen jeweils der zeitliche Verlauf der mittleren Änderung zu Baseline für den globalen Gesundheitsstatus und die fünf Funktionsskalen grafisch aufgetragen ist. Die mittlere Änderung lag für alle Skalen außer der Skala zur kognitiven Funktion nach sechs Wochen (Zyklus 3 in AURAex) zwischen fünf und zehn Punkten und blieb über einen Zeitraum von etwa einem halben Jahr (Zyklus 8 in AURAex) konstant. In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Lebensqualität, die mithilfe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst wurde, zeigt sich daher, dass ein Großteil der Patienten nicht nur von einer früh einsetzenden, sondern auch von einer anhaltenden Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität profitiert.

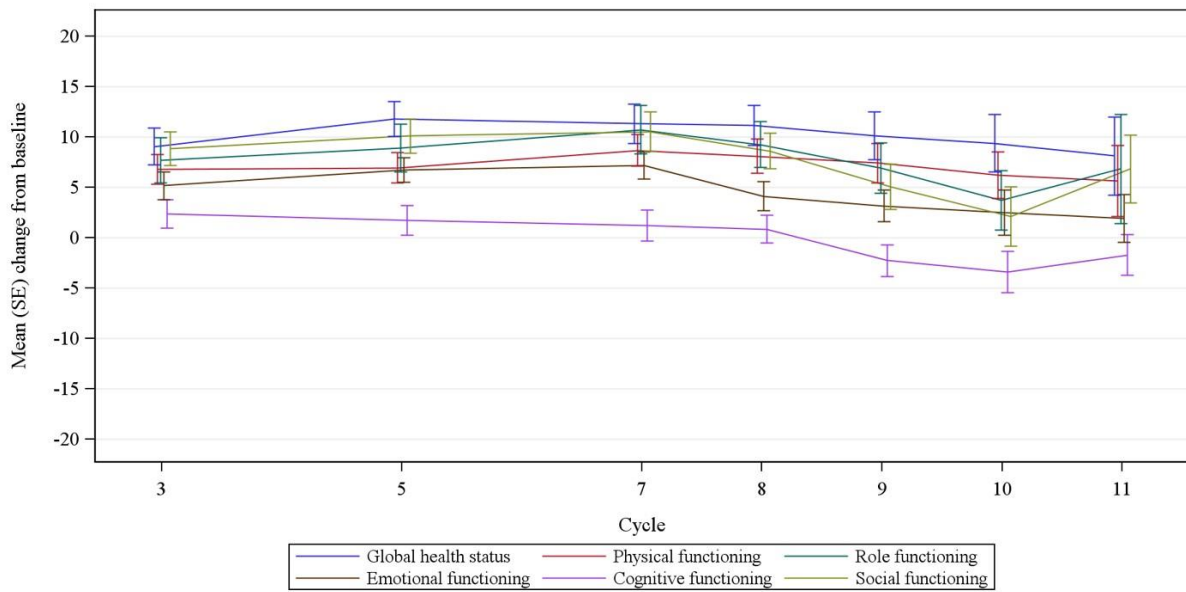


Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen (mittlere Veränderung zu Baseline) des EORTC QLQ-C30 in der AURAex-Studie

Quelle: AstraZeneca 2015 (132)

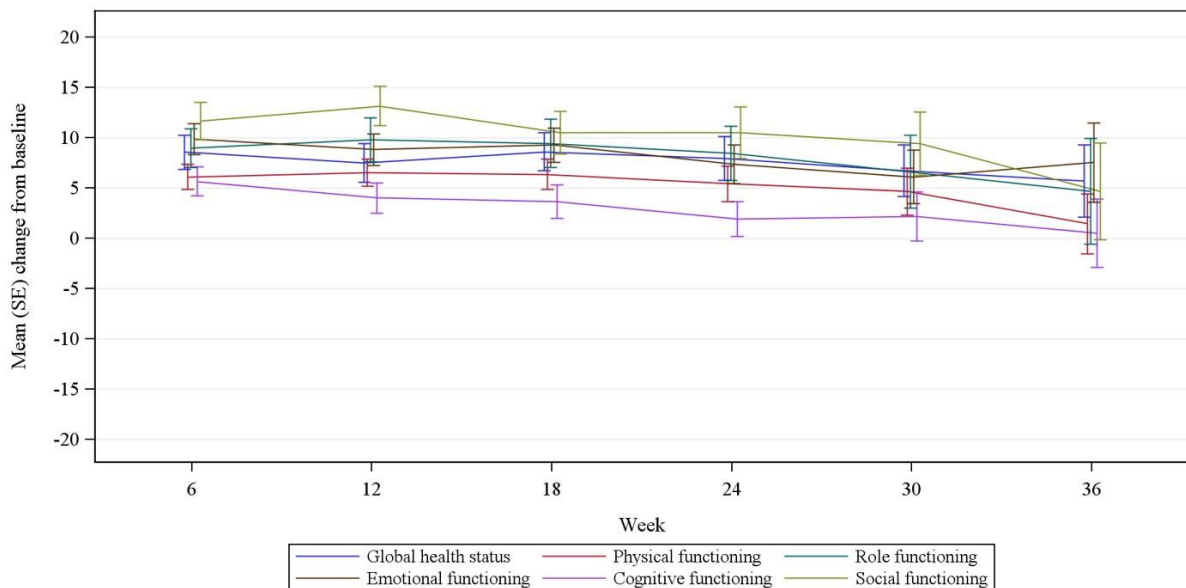


Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf des globalen Gesundheitsstatus und der fünf Funktionsskalen (mittlere Veränderung zu Baseline) des EORTC QLQ-C30 in der AURA2-Studie

Quelle: AstraZeneca 2015 (132)

Ergebnisse aus den Einzelstudien (EQ-5D)

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der AURA2-Studie (D5160C00002) und in der IMPRESS-Studie (D791LC00001) anhand des Fragebogens EQ-5D erhoben wurden, werden im Folgenden vergleichend gegenübergestellt. Die Ergebnisse aus der AURA2-Studie werden sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Zweitlinienpatienten betrachtet. Die in Tabelle 4-108 und in Abbildung 4-28 grafisch aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die Zeitpunkte, zu denen in beiden Studien eine patientenberichtete Lebensqualität erhoben wurde.

Tabelle 4-108: Ergebnisse zur EQ-5D-VAS aus den Studien AURA2 und IMPRESS

Zeitpunkt	AURA2 (Gesamt) N MW±StabW	AURA2 (2L) N MW±StabW	IMPRESS (2L Placebo) ^a N MW±StabW
Baseline	175 65,0±20,33	55 62,8±22,02	128 74,4±19,7
Woche 6	149 72,2±17,59	49 72,6±17,85	103 75,8±16,36
Woche 12	139 73,9±17,16	46 74,5±17,29	82 76,4±14,86
Woche 18	124 72,8±18,06	41 75,4±16,84	70 77,8±14,08
Woche 24	118 74,6±18,83	36 78,6±14,09	43 76,1±20,16
Woche 30	75 74,4±18,46	23 77,6±15,37	29 82,3±14,51
Woche 36	32 73,9±18,65	10 75,8±20,02	16 80,5±14,43
Woche 42	4 69,0±26,12	1 97,0	10 83,9±16,7

a: Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten die Patienten neben dem Placebo eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) von maximal 6 Zyklen.
2L: Zweitlinie; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; StabW: Standardabweichung
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Full Analysis-Set (AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Evaluable for Quality of Life-Set (IMPRESS; alle Patienten, für die zum Behandlungsbeginn und an mindestens einem weiteren Zeitpunkt die Lebensqualität erfasst wurde)
Quelle: Studienbericht AURA2, IMPRESS (33, 43)

Die Auswertung der Daten zum EQ-5D, die in der AURA2-Studie erfasst wurden, basierte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Die entsprechende Datenauswertung für die IMPRESS-Studie beruhte auf dem Evaluable for Quality of Life-Set, definiert als alle Patienten, für die zum Behandlungsbeginn und an mindestens einem weiteren Zeitpunkt die Lebensqualität erfasst wurde.

In der AURA2-Studie lag der Mittelwert der VAS zu Studienbeginn zwischen knapp 63 (AURA2 (2L)) und 65 (AURA2 (Gesamt)). Für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde zu Studienbeginn ein höherer Mittelwert von etwa 74 beobachtet. In beiden Studien war über den betrachteten Zeitraum von 42 Wochen ein Anstieg der EQ-5D-VAS im Vergleich zu Baseline zu erkennen. Jedoch sind insbesondere die Ergebnisse für die letzten beiden Zeitpunkte (Woche 36 und Woche 40) bedingt durch die geringen Patientenzahlen mit Vorsicht zu interpretieren (Tabelle 4-108) (33, 43).

Der Anstieg des Mittelwertes der VAS ist auch in Abbildung 4-28, in der der zeitliche Verlauf der Veränderung zu Baseline aufgetragen wurde, erkennbar. Bereits sechs Wochen nach Studienbeginn war der Mittelwert der VAS für die Gesamtpopulation in der AURA2-Studie erhöht. In Bezug auf die Zweitlinienkohorte war dieser Effekt deutlicher ausgeprägt. Für diese Patienten liegt die beobachtete Veränderung zu Baseline oberhalb einer MID von 10, sodass von einer klinisch relevanten Verbesserung ausgegangen werden kann. Auch für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde ein Anstieg des Mittelwertes der VAS im Studienverlauf beobachtet. Dieser Anstieg ist im Vergleich zu den Ergebnissen aus der AURA2-Studie jedoch schwächer ausgeprägt.

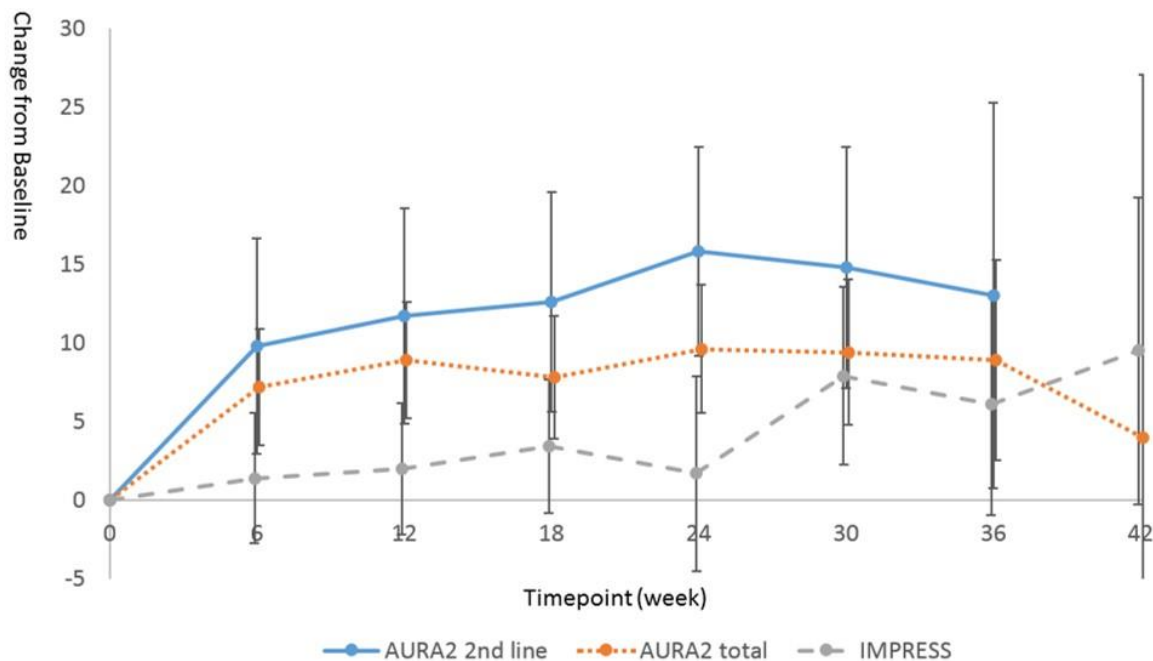


Abbildung 4-28: EQ-5D-VAS - Veränderung zu Baseline im zeitlichen Verlauf in den Studien AURA2 (Gesamt und 2L) und IMPRESS

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Historischer Vergleich (EQ-5D)

Ein Vergleich der Ergebnisse zur visuellen Analogskala des EQ-5D konnte für die Zeitpunkte 6, 12, 18, 24, 30, 36 und 42 Wochen durchgeführt werden. Die Unterschiede der jeweiligen Behandlungsgruppen sind in Tabelle 4-109 aufgeführt. Die Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline war für den Vergleich aller Patienten aus der AURA2-Studie mit den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (AURA2 (Gesamt) vs. IMPRESS) zu Woche 6, 12 und 24 signifikant zugunsten von Osimertinib verschieden. In dem Vergleich der Patienten der Zweitlinienkohorte mit den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (AURA2 (2L) vs. IMPRESS) wurden statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib zu Woche 6, 12, 18 und 24 beobachtet. Jedoch lag für keinen Zeitpunkt die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls über der MID von 10 Punkten.

Tabelle 4-109: EQ-5D-VAS - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem historischen Vergleich

Zeitpunkt	AURA2 (Gesamt) vs. IMPRESS (2L Placebo) ^a		AURA2 (2L) vs. IMPRESS (2L Placebo) ^a	
	MWD ^b (95%-KI)	p-Wert	MWD ^b (95%-KI)	p-Wert
Woche 6	5,80 (0,24; 11,36)	0,041	8,40 (0,38; 16,42)	0,040
Woche 12	6,90 (1,30; 12,50)	0,016	9,70 (1,66; 17,74)	0,018
Woche 18	4,40 (-1,38; 10,18)	0,135	9,20 (1,05; 17,35)	0,027
Woche 24	7,90 (0,49; 15,31)	0,037	14,10 (5,02; 23,18)	0,002
Woche 30	1,50 (-5,77; 8,77)	0,686	6,90 (-2,60; 16,40)	0,155
Woche 36	2,80 (-6,69; 12,29)	0,563	6,90 (-7,23; 21,03)	0,338
Woche 42	-5,50 (-30,53; 19,53)	0,667	NC	NC

a: Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten die Patienten neben dem Placebo eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) von maximal 6 Zyklen.

b: Differences in Mean Changes from Baseline

Der Berechnung der in dieser Tabelle dargestellten Ergebnisse wurde ein Korrelation von $r=0,2$ zugrunde gelegt (41).

2L: Zweitlinie, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, NC: Nicht berechenbar, vs.: Versus
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Full Analysis-Set (AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Evaluable for Quality of Life-Set (IMPRESS; alle Patienten, für die zum Behandlungsbeginn und an mindestens einem weiteren Zeitpunkt die Lebensqualität erfasst wurde)

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Adjustierter Vergleich (EQ-5D)

Die Ergebnisse zum EQ-5D-Utility Index und zur EQ-5D-VAS aus dem adjustierten Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in der AURA2-Studie behandelt wurden, mit den Patienten, die eine Chemotherapie im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten, sind in Tabelle 4-110, Tabelle 4-112, Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113 aufgeführt. In der AURA2-Studie betrug die Rücklaufquote bis einschließlich Woche 24 für die Gesamtpopulation etwa 80% und für die Zweitlinienkohorte etwa 70% (42).

Tabelle 4-110: Ergebnisse zum EQ-5D-Utility Index für die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) N MW±StabW	adj. AURA2 (2L) N MW±StabW	adj. IMPRESS T790M N MW±StabW
Baseline	131 0,75±0,24	42 0,75±0,25	51 0,81±0,19
Woche 6	110 0,84±0,15	36 0,86±0,16	40 0,79±0,21
Woche 12	105 0,84±0,19	34 0,87±0,14	32 0,80±0,21
Woche 18	93 0,84±0,18	31 0,87±0,22	27 0,77±0,20
Woche 24	91 0,82±0,25	27 0,89±0,12	16 0,80±0,17
Woche 30	60 0,82±0,25	17 0,91±0,10	12 0,87±0,14
Woche 36	26 0,86±0,17	8 0,91±0,18	4 0,81±0,21
Woche 42	3 0,92±0,13	1	2 0,82±0,26

2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten, StabW: Standardabweichung
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte
Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Tabelle 4-111: Ergebnisse zur EQ-5D-VAS für die im adjustierten Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) N MW±StabW	adj. AURA2 (2L) N MW±StabW	adj. IMPRESS T790M N MW±StabW
Baseline	131 65,6±21,26	42 64,8±21,98	50 78,3±15,19
Woche 6	110 74,2±17,17	36 74,9±17,44	40 77,9±12,92
Woche 12	105 75,2±17,28	34 77,4±15,83	31 77,7±14,61

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) N MW±StabW	adj. AURA2 (2L) N MW±StabW	adj. IMPRESS T790M N MW±StabW
Woche 18	93 73,8±17,74	31 77,2±17,30	27 78,7±13,51
Woche 24	91 74,8±19,41	27 79,8±13,48	16 79,8±12,72
Woche 30	60 76,0±17,96	17 80,2±14,27	12 84,8±5,80
Woche 36	26 77,8±14,11	8 82,4±15,18	5 84,6±8,65
Woche 42	3 78,7±21,50	1 97,0	2 93,5±4,95

2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten, StabW: Standardabweichung
 Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte
 Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS
 Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Für die Bestimmung des mittleren EQ-5D-Utility Index und des Mittelwertes der EQ-5D-VAS zu Studienbeginn wurden aus der Gesamtpopulation und der Zweitlinienkohorte der AURA2-Studie 131 bzw. 42 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, nahm über einen Zeitraum von 42 Wochen kontinuierlich ab, sodass zu Woche 30 noch 60 Patienten aus der Gesamtpopulation und 17 Patienten aus der Zweitlinienkohorte berücksichtigt werden konnten. Zu Woche 36 und 42 nahm die Patientenzahl soweit ab, dass die Ergebnisse eine geringe Aussagekraft aufweisen (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111).

Von den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden zur Berechnung des mittleren EQ-5D-Utility Index und des Mittelwertes der EQ-5D-VAS zu Studienbeginn 50 Patienten berücksichtigt. Auch diese Patientenpopulation nahm über den untersuchten Zeitraum von 42 Wochen konstant ab, sodass zu Woche 30 noch 12 Patienten in die Analyse einfließen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an analysierten Patienten zu Woche 36 und 42 besitzen die Daten zu diesen Zeitpunkten eine geringe Aussagekraft (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111).

Zu Studienbeginn betrug der mittlere EQ-5D-Utility Index für die beiden untersuchten Patientenkollektive der AURA2-Studie 0,75 (AURA2 (Gesamt)) und 0,74 (AURA2 (2L)). Der EQ-5D-Utility Index stieg bereits zu Woche 6 im Vergleich zum Studienbeginn deutlich an (AURA2 (Gesamt): 0,84; AURA2 (2L): 0,86) und lag über einen Zeitraum von 36 Wochen auf einem konstant erhöhten Niveau. Der Mittelwert der EQ-5D-VAS betrug zu Studienbeginn für die Gesamtpopulation und die Zweitlinienkohorte der AURA2-Studie jeweils etwa 65. Auch dieser stieg zu Woche 6 deutlich auf ca. 74 (AURA2 (Gesamt)) bzw. 75 (AURA2 (2L)) an und blieb bis Woche 36 auf einem gleichbleibend erhöhten Niveau (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111).

Für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie lag der EQ-5D-Utility Index zu Studienbeginn bei 0,81. Im Studienverlauf über 42 Wochen war keine relevante Änderung zu erkennen. Vielmehr schwankte der EQ-5D-Utility Index hauptsächlich um diesen Wert und wich nur zu Woche 30 mit 0,87 nach oben ab. Der Mittelwert der EQ-5D-VAS lag für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie zu Studienbeginn bei etwa 78. Dieser stieg im weiteren Verlauf der Studie nur moderat an und erreichte zu Woche 30 einen Wert von etwa 85 (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: EQ-5D-Utility Index - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem adjustierten Vergleich

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M		adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	
	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert
Woche 6	0,086 (0,026; 0,146)	p=0,006	0,100 (0,003; 0,197)	p=0,043
Woche 12	0,072 (0,002; 0,142)	p=0,045	0,081 (NC; NC)	p<0,001
Woche 18	0,083 (0,010; 0,155)	p=0,026	0,092 (-0,059; 0,244)	p=0,229
Woche 24	0,007 (-0,121; 0,135)	p=0,917	0,058 (0,026; 0,090)	p<0,001
Woche 30	-0,015 (-0,146; 0,116)	p=0,819	0,039 (-0,074; 0,153)	p=0,481
Woche 36	NC ^b	NC ^b	NC ^b	NC ^b
Woche 42	NC ^b	NC ^b	NC ^b	NC ^b

a: Differences in Least Square Mean Change from Baseline
b: Die Berechnung wurde nur durchgeführt, wenn in beiden Behandlungsgruppen mehr als zehn Patienten waren.
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, NC: Nicht berechenbar, vs.: Versus
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Tabelle 4-113: EQ-5D-VAS - Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline aus dem adjustierten Vergleich

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M		adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	
	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert
Woche 6	3,7 (-2,2; 9,6)	p=0,215	4,5 (-92,8; 101,8)	p=0,926
Woche 12	2,1 (-4,4; 8,6)	p=0,526	2,6 (-96,2; 101,4)	p=0,959

Zeitpunkt	adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M		adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	
	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert	MWD ^a (95%-KI)	p-Wert
Woche 18	1,0 (-5,8; 7,8)	p=0,763	2,5 (-91,4; 96,4)	p=0,958
Woche 24	-3,6 (-12,3; 5,2)	p=0,421	-1,5 (-84,1; 81,1)	p=0,971
Woche 30	-3,9 (-12,2; 4,3)	p=0,343	-4,6 (-75,2; 66,0)	p=0,896
Woche 36	NC ^b	NC ^b	NC ^b	NC ^b
Woche 42	NC ^b	NC ^b	NC ^b	NC ^b

a: Differences in Least Square Mean Change from Baseline
b: Die Berechnung wurde nur durchgeführt, wenn in beiden Behandlungsgruppen mehr als zehn Patienten waren.
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, NC: Nicht berechenbar, vs.: Versus
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Die Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline war in Bezug auf den EQ-5D-Utility Index für den Vergleich aller Patienten der AURA2-Studie mit den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M) zu Woche 6, 12 und 18 statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib. Für den Vergleich der Patienten der Zweitlinienkohorte mit den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M) zeigten sich zu Woche 6, 12 und 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib (Tabelle 4-112).

Hinsichtlich der EQ-5D-VAS wurden in beiden Vergleichen (adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M; adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M) zu keinem Zeitpunkt relevante Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-113).

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie, die auch in Deutschland als Standardtherapie gilt, verglichen.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Osimertinib	Chemotherapie ^a	BSC
2	AURAex (D5160C00001, Ph II) AURA2 (D5160C00002)	• •		
1 ^b	IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)		•	

a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
b: Nur aus der IMPRESS-Studie können Vergleichsdaten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse herangezogen werden.
BSC: Best Supportive Care

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex (D5160C00001, Ph II)	<p>a) Unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>b) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>c) Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen: Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten</p> <p>d) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3: Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 erlitten</p> <p>e) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$: UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad von ≥ 3 auftraten</p> <p>f) Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$:^{a, b} UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten</p>
AURA2 (D5160C00002)	<p>a) Unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>b) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>c) Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen: Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten</p> <p>d) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3: Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 erlitten</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>e) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$: UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad von ≥ 3 auftraten</p> <p>f) Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$:^{a, b} UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten</p>
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	<p>a) Unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>b) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>c) Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen: Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten</p> <p>d) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3: Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 erlitten</p> <p>e) Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$: UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad von ≥ 3 auftraten</p> <p>f) Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$:^{a, c} UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten</p>
<p>a: Die Auswahl der UE erfolgte post-hoc im Zuge der Erstellung des Dossiers. Unerwünschte Ereignisse, die auf Laborwerten beruhen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wurden nur UE berücksichtigt, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auf Basis der aggregierten Auswertung (AURApool, Datenschnitt vom 01.05.2015) der AURAex- und der AURA2-Studie vorkamen.</p> <p>c: Auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden nur UE berücksichtigt, die bei $\geq 10\%$ der Patienten im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (Cisplatin + Pemetrexed) auftraten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

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

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAx (D5160C00001, Ph II)	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2 (D5160C00002)	Nein	Ja	Ja	Ja

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Eine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene soll gemäß VerFO für nicht randomisierte Studie nicht vorgenommen werden (Anhang 4-F).

AURAx und AURA2

In den Studien AURAx (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00001) wurden unerwünschte Ereignisse ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme bis zum Ende einer 28-tägigen Safety-Follow-up-Phase nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und anschließend gemäß MedDRA kodiert. Die im Folgenden gezeigten Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf den Zeitraum ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der Safety-Follow-up-Phase. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=201; alle Patienten haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten), so dass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAx-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (43, 44, 61-65, 128).

IMPRESS (Soria 2015)

In der IMPRESS-Studie (D791LC00001) wurden unerwünschte Ereignisse ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung der Patienten zur Studienteilnahme bis zum Ende einer 30-tägigen Safety-Follow-up-Periode nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und anschließend gemäß MedDRA kodiert. Die unerwünschten Ereignisse, die für den Chemotherapie/Placebo-Arm (Placebo+Cisplatin+Pemetrexed) der IMPRESS-Studie berichtet werden, beziehen sich auf den Zeitraum der Behandlung, d.h. von der ersten Einnahme (Randomisierung) der Studienmedikation bis zum Ende der Safety-Follow-up-Phase. Da die Patienten und der Prüfarzt gegenüber der Studienmedikation verblindet waren, erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Safety Analysis-Set (N=264), definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen. Diese Patientenpopulation erfasste mehr als 95% der FAS-Population, so dass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird abschließend als *niedrig* eingestuft (15, 33-35).

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

Ergebnisse aus den Einzelstudien

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (AURAex, AURA2 und IMPRESS), sowie für die aggregierte Auswertung (AURApool) der AURAex- und der AURA2-Studie dargestellt. Zusätzlich sind die Daten aus den AURA-Studien sowohl für die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) als auch für die einzelnen Therapielinien (2L, \geq 3L) aufgeführt (Tabelle 4-118, Tabelle 4-119, Tabelle 4-120).

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

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS - Übersicht über unerwünschte Ereignisse

UE-Kategorie	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	≥3L N=140	Gesamt N=201	2L N=68	≥3L N=142	Gesamt N=210	2L N=129	≥3L N=202	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Unerwünschte Ereignisse										
n	60	138	198	65	138	203	125	276/	401	130
% (95%-KI)	98,4 (91,2; 100)	98,6 (94,9; 99,8)	98,5 (95,7; 99,7)	95,6 (87,6; 99,1)	97,2 (92,9; 99,2)	96,7 (93,3; 98,6)	96,9 (92,3; 99,1)	97,9 (95,4; 99,2)	97,6 (95,6; 98,8)	98,5 (94,6; 99,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
n	9	32	41	11	31	42	20	63	83	28
% (95%-KI)	14,8 (7,0; 26,2)	22,9 (16,2; 30,7)	20,4 (15,1; 26,6)	16,2 (8,4; 27,1)	21,8 (15,3; 29,5)	20,0 (14,8; 26,1)	15,5 (9,7; 22,9)	22,3 (17,6; 27,7)	20,2 (16,4; 24,4)	21,2 (14,6; 29,2)
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschte Ereignisse										
n	3	9	12	2	9	11	5	18	23	13
% (95%-KI)	4,9 (1,0; 13,7)	6,4 (3,0; 11,9)	6,0 (3,1; 10,2)	2,9 (0,4; 10,2)	6,3 (2,9; 11,7)	5,2 (2,6; 9,2)	3,9 (1,3; 8,8)	6,4 (3,8; 9,9)	5,6 (3,6; 8,3)	9,8 (5,3; 16,3)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥3										
n	14	46	60	14	47	61	28	93	121	55
% (95%-KI)	23,0 (13,2; 35,5)	32,9 (25,2; 41,3)	29,9 (23,6; 36,7)	20,6 (11,7; 32,1)	33,1 (25,4; 41,5)	29,0 (23,0; 35,7)	21,7 (14,9; 29,8)	33,0 (27,5; 38,8)	29,4 (25,1; 34,1)	41,7 (33,2; 50,6)
a: Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten die Patienten neben dem Placebo eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) von maximal 6 Zyklen.										
2L: Zweitlinie; ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem entsprechenden UE, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis										
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)										
Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2, IMPRESS (33, 43, 44) und AURApool 90-day Safety Update (61, 128)										

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auftraten

n %	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	$\geq 3L$ N=140	Gesamt N=201	2L N=68	$\geq 3L$ N=142	Gesamt N=210	2L N=129	$\geq 3L$ N=282	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Neutrophilen- anzahl erniedrigt	0	4 2,9	4 2,0	0	3 2,1	3 1,4	0	7 2,5	7 1,7	10 7,6
Neutropenie	0	2 1,4	2 1,0	0	1 0,7	1 0,5	0	3 1,1	3 0,7	7 5,3

a: Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten die Patienten neben dem Placebo eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) von maximal 6 Zyklen.
2L: Zweitlinie; $\geq 3L$: Drittlinie und spätere Therapielinien, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem entsprechenden UE, UE: Unerwünschtes Ereignis
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)
Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2, IMPRESS (33, 43, 44) und AURApool 90-day Safety Update (61, 128)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS - Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten

n % (95%-KI)	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	$\geq 3L$ N=140	Gesamt N=201	2L N=68	$\geq 3L$ N=142	Gesamt N=210	2L N=129	$\geq 3L$ N=282	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Anämie	2 3,3 (0,4; 11,3)	18 12,9 (7,8; 19,6)	20 10,0 (6,2; 14,9)	7 10,3 (4,2; 20,1)	13 9,2 (5,0; 15,1)	20 9,5 (5,9; 14,3)	9 7,0 (3,2; 12,8)	31 11,0 (7,6; 15,2)	40 9,7 (7,0; 13,0)	33 25,0 (17,9; 33,3)

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

n % (95%-KI)	AURAx (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	≥3L N=140	Gesamt N=201	2L N=68	≥3L N=142	Gesamt N=210	2L N=129	≥3L N=282	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Asthenie	10 16,4 (8,2; 28,1)	10 7,1 (3,5; 12,7)	20 10,0 (6,2; 14,9)	1 1,5 (0,0; 7,9)	10 7,0 (3,4; 12,6)	11 5,2 (2,6; 9,2)	11 8,5 (4,3; 14,7)	20 7,1 (4,4; 10,7)	31 7,5 (5,2; 10,5)	30 22,7 (15,9; 30,8)
Diarrhö	28 45,9 (33,1; 59,2)	65 46,4 (38,0; 55,0)	93 46,3 (39,2; 53,4)	27 39,7 (28,0; 52,3)	54 38,0 (30,0; 46,5)	81 38,6 (32,0; 45,5)	55 42,6 (34,0; 51,6)	119 42,2 (36,4; 48,2)	174 42,3 (37,5; 47,3)	19 14,4 (8,9; 21,6)
Erbrechen	4 6,6 (1,8; 15,9)	19 13,6 (8,4; 20,4)	23 11,4 (7,4; 16,7)	1 1,5 (0,0; 7,9)	15 10,6 (6,0; 16,8)	16 7,6 (4,4; 12,1)	5 3,9 (1,3; 8,8)	34 12,1 (8,5; 16,4)	38 9,5 (6,8; 12,7)	44 33,3 (25,4; 42,1)
Fatigue	7 11,5 (4,7; 22,2)	18 12,9 (7,8; 19,6)	25 12,4 (8,2; 17,8)	14 20,6 (11,7; 32,1)	18 12,7 (7,7; 19,3)	32 15,2 (10,7; 20,8)	21 16,3 (10,4; 23,8)	36 12,8 (9,1; 17,2)	57 13,9 (10,7; 17,6)	23 17,4 (11,4; 25,0)
Fieber	3 4,9 (1,0; 13,7)	9 6,4 (3,0; 11,9)	12 6,0 (3,1; 10,2)	4 5,9 (1,6; 14,4)	6 4,2 (1,6; 9,0)	10 4,8 (2,3; 8,6)	7 5,4 (2,2; 10,9)	15 5,3 (3,0; 8,6)	22 5,4 (3,4; 8,0)	14 10,6 (5,9; 17,2)
Haut- ausschlag	14 23,0 (13,2; 35,5)	35 25,0 (18,1; 33,0)	49 24,4 (18,6; 30,9)	13 19,1 (10,6; 30,5)	36 25,4 (18,4; 33,3)	49 23,3 (17,8; 29,6)	27 20,9 (14,2; 29,0)	71 25,2 (20,2; 30,7)	98 23,8 (19,8; 28,3)	11 8,3 (4,2; 14,4)
Husten	11 18,0 (9,4; 30,0)	21 15,0 (9,5; 22,0)	32 15,9 (11,2; 21,7)	7 10,3 (4,2; 20,1)	18 12,7 (7,7; 19,3)	25 11,9 (7,9; 17,1)	18 14,0 (8,5; 21,1)	39 13,8 (10,0; 18,4)	57 13,9 (10,7; 17,6)	15 11,4 (6,5; 18,0)
Juckreiz	5 8,2 (2,7; 18,1)	20 14,3 (8,9; 21,2)	25 12,4 (8,2; 17,8)	8 11,8 (5,2; 21,9)	24 16,9 (11,1; 24,1)	32 15,2 (10,7; 20,8)	13 10,1 (5,5; 16,6)	44 15,6 (11,6; 20,4)	57 13,9 (10,7; 17,6)	7 5,3 (2,2; 10,6)

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

n % (95%-KI)	AURAx (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	≥3L N=140	Gesamt N=201	2L N=68	≥3L N=142	Gesamt N=210	2L N=129	≥3L N=282	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Kopfschmerzen	7 11,5 (4,7; 22,2)	15 10,7 (6,1; 17,1)	22 10,9 (7,0; 16,1)	8 11,8 (5,2; 21,9)	12 8,5 (4,4; 14,3)	20 9,5 (5,9; 14,3)	15 11,6 (6,7; 18,5)	27 9,6 (6,4; 13,6)	42 10,2 (7,5; 13,6)	19 14,4 (8,9; 21,6)
Leukopenie	2 3,3 (0,4; 11,3)	7 5,0 (2,0; 10,0)	9 4,5 (2,1; 8,3)	0	3 2,1 (0,4; 6,0)	3 1,4 (0,3; 4,1)	2 1,6 (0,2; 5,5)	10 3,5 (1,7; 6,4)	12 2,9 (1,5; 5,0)	22 16,7 (10,7; 24,1)
Neutropenie	2 3,3 (0,4; 11,3)	5 3,6 (1,2; 8,1)	7 3,5 (1,4; 7,0)	2 2,9 (0,4; 10,2)	8 5,6 (2,5; 10,8)	10 4,8 (2,3; 8,6)	4 3,1 (0,9; 7,7)	13 4,6 (2,5; 7,8)	17 4,1 (2,4; 6,5)	28 21,2 (14,6; 29,2)
Paronychie	9 14,8 (7,0; 26,2)	31 22,1 (15,6; 29,9)	40 19,9 (14,6; 26,1)	11 16,2 (8,4; 27,1)	21 14,8 (9,4; 21,7)	32 15,2 (10,7; 20,8)	20 15,5 (9,7; 22,9)	52 18,4 (14,1; 23,5)	72 17,5 (14,0; 21,5)	1 0,8 (0,0; 4,1)
Rückenschmerzen	8 13,1 (5,8; 24,2)	19 13,6 (8,4; 20,4)	27 13,4 (9,0; 18,9)	11 16,2 (8,4; 27,1)	14 9,9 (5,5; 16,0)	24 11,4 (7,5; 16,5)	19 14,7 (9,1; 22,0)	33 11,7 (8,2; 16,0)	51 12,4 (9,4; 16,0)	14 10,6 (5,9; 17,2)
Stomatitis	8 13,1 (5,8; 24,2)	19 13,6 (8,4; 20,4)	27 13,4 (9,0; 18,9)	9 13,2 (6,2; 23,6)	13 9,2 (5,0; 15,1)	22 10,5 (6,7; 15,4)	17 13,2 (7,9; 20,3)	32 11,3 (7,9; 15,6)	49 11,9 (9,0; 15,5)	5 3,8 (1,2; 8,6)
Trockene Haut	13 21,3 (11,9; 33,7)	30 21,4 (14,9; 29,2)	43 21,4 (15,9; 27,7)	14 20,6 (11,7; 32,1)	38 26,8 (19,7; 34,8)	52 24,8 (19,1; 31,2)	27 20,9 (14,2; 29,0)	68 24,1 (19,2; 29,5)	95 23,1 (19,1; 27,5)	8 6,1 (2,7; 11,6)
Übelkeit	7 11,5 (4,7; 22,2)	28 20,0 (13,7; 27,6)	35 17,4 (12,4; 23,4)	13 19,1 (10,6; 30,5)	21 14,8 (9,4; 21,7)	34 16,2 (11,5; 21,9)	20 15,5 (9,7; 22,9)	49 17,4 (13,1; 22,3)	69 16,8 (13,3; 20,8)	81 61,4 (52,5; 69,7)

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

n % (95%-KI)	AURAex (D5160C00001, Ph II)			AURA2 (D5160C00002)			AURApool			IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015)
	2L N=61	≥3L N=140	Gesamt N=201	2L N=68	≥3L N=142	Gesamt N=210	2L N=129	≥3L N=282	Gesamt N=411	2L (Placebo) ^a N=132
Verminderter Appetit	10 16,4 (8,2; 28,1)	26 18,6 (12,5; 26,0)	36 17,9 (12,9; 23,9)	9 13,2 (6,2; 23,6)	20 14,1 (8,8; 20,9)	29 13,8 (9,4; 19,2)	19 14,7 (9,1; 22,0)	46 16,3 (12,2; 21,2)	65 15,8 (12,4; 19,7)	45 34,1 (26,1; 42,8)
Verstopfung	9 14,8 (7,0; 26,2)	21 15,0 (9,5; 22,0)	30 14,9 (10,3; 20,6)	11 16,2 (8,4; 27,1)	21 14,8 (9,4; 21,7)	32 15,2 (10,7; 20,8)	20 15,5 (9,7; 22,9)	42 14,9 (10,9; 19,6)	62 15,1 (11,8; 18,9)	35 26,5 (19,2; 34,9)

a: Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten die Patienten neben dem Placebo eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) von maximal 6 Zyklen.
 2L: Zweitlinie; ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem entsprechenden UE, UE: Unerwünschtes Ereignis
 Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)
 Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2, IMPRESS (33, 43, 44) und AURApool 90-day Safety Update (61, 128)

Die Primäranalyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse basierte in der AURAex- und in der AURA2-Studie auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. Diese Patientenpopulation entspricht dem im Studienprotokoll der AURA-Studie (Phase I und Phase II) definierten Safety Analysis-Set. In der IMPRESS-Studie basierte die Auswertung der unerwünschten Ereignisse auf dem Safety Analysis-Set, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorlagen.

Über alle Studien hinweg und unabhängig von der Behandlung (Osimertinib oder Chemotherapie) wurde für fast alle Patienten (95 bis 98%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. In der Gesamtpopulation (AURApool) der AURAex- und der AURA2-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei etwa 20% der Patienten auf. In der Zweitlinie war der prozentuale Anteil von Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis mit ca. 15% geringer, während in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien der Anteil leicht über 20% lag. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde für etwas mehr als 20% der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Tabelle 4-118).

In der Gesamtpopulation (AURApool) der AURAex- und der AURA2-Studie brachen etwa 5 bis 6% der Patienten die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Während ca. 3 bis 5% der Patienten in der Zweitlinie die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses beendeten, setzten etwas mehr als 6% der Patienten in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien die Behandlung mit Osimertinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie beendeten etwa 10% der Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Tabelle 4-118).

Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftrat, lag für die Gesamtpopulation (AURApool) der AURAex- und der AURA2-Studie in Bezug auf die Gesamtpopulation bei knapp 30%. Innerhalb der Zweitlinienkohorte wurde ein Anteil von ca. 20 bis 23% beobachtet. Hingegen lag der Anteil an Patienten in der Drittlinie oder in höheren Therapielinien, die ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 erfuhren, bei 33%. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie betrug dieser Anteil knapp 42% (Tabelle 4-118).

Unerwünschte Ereignisse werden in diesem Dossier auch auf Level einzelner Preferred Terms dargestellt. Dabei werden solche unerwünschten Ereignisse berücksichtigt, die in der Gesamtpopulation der AURApool oder im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie bei mehr als 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 oder unabhängig vom Schweregrad bei mehr als 10% der Patienten auftraten. Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mehr als 5% und einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 wurden in der AURAex- und AURA2-Studie nicht beobachtet. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie hingegen litten mehr als 5% der Patienten an einer starken *Neutropenie* und *erniedrigter Neutrophilenanzahl* (jeweils CTCAE-Schweregrad ≥ 3). Entsprechende Ereignisse wurden nur bei ca. 1 bis 2% der Patienten in den AURA-Studien dokumentiert (Tabelle 4-119).

Unter der Behandlung mit Osimertinib traten *Diarrhö, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Juckreiz, Kopfschmerzen, Paronychie, Rückenschmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit* und *Verstopfung* bei mehr als 10% der Patienten auf. Von diesen waren *Diarrhö* (42,3%), *Hautausschlag* (23,8%) und *trockene Haut* (23,1%) die drei am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (Tabelle 4-120). Bei der Behandlung mit Cisplatin+Pemetrexed im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie traten *Asthenie, Diarrhö, Erbrechen, Fatigue, Fieber, Husten, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, verminderter Appetit* und *Verstopfung* bei mehr als 10% der Patienten auf. Die drei am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren *Übelkeit* (61,4%), *verminderter Appetit* (34,1%) und *Erbrechen* (33,3%) (33, 43, 44).

Historischer Vergleich

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse, AURA Gesamtpopulation)

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	401/411 (97,6)	130/132 (98,5)	0,617 (0,133; 2,852) p=0,536	0,991 (0,965; 1,017) p=0,482	-0,009 (-0,040; 0,021) p=0,557
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	83/411 (20,2)	28/132 (21,2)	0,940 (0,581; 1,522) p=0,801	0,952 (0,651; 1,393) p=0,800	-0,010 (-0,095; 0,075) p=0,814
<i>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i>					
AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	23/411 (5,6)	13/132 (9,8)	0,543 (0,267; 1,104) p=0,092	0,568 (0,296; 1,090) p=0,089	-0,043 (-0,103; 0,018) p=0,168
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥3</i>					
AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	121/411 (29,4)	55/132 (41,7)	0,584 (0,389; 0,877) p=0,009	0,707 (0,550; 0,908) p=0,007	-0,122 (-0,222; -0,022) p=0,017
<p>a: Die Chemotherapie bezieht sich auf die zusätzliche Studienmedikation (Cisplatin+Pemetrexed), die die Patienten neben dem Placebo im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Übersicht über unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse, AURA Zweitlinienkohorte)

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
AURApool (2L) vs. IMPRESS	125/129 (96,9)	130/132 (98,5)	0,481 (0,087; 2,672) p=0,403	0,984 (0,948; 1,021) p=0,395	-0,016 (-0,060; 0,028) p=0,481
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>					
AURApool (2L) vs. IMPRESS	20/129 (15,5)	28/132 (21,2)	0,682 (0,362; 1,284) p=0,236	0,731 (0,435; 1,229) p=0,237	-0,057 (-0,158; 0,044) p=0,269
<i>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i>					
AURApool (2L) vs. IMPRESS	5/129 (3,9)	13/132 (9,8)	0,369 (0,128; 1,067) p=0,066	0,394 (0,144; 1,072) p=0,068	-0,060 (-0,128; 0,009) p=0,087
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3</i>					
AURApool (2L) vs. IMPRESS	28/129 (21,7)	55/132 (41,7)	0,388 (0,225; 0,668) p<0,001	0,521 (0,354; 0,766) p<0,001	-0,200 (-0,317; -0,082) p<0,001
<p>a: Die Chemotherapie bezieht sich auf die zusätzliche Studienmedikation (Cisplatin+Pemetrexed), die die Patienten neben dem Placebo im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten.</p> <p>2L: Zweitlinie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)</p>					

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (Hauptanalyse, AURA Gesamtpopulation)

AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Anämie	42/411 (10,2)	33/132 (25,0)	0,323 (0,194; 0,539) p<0,001	0,389 (0,257; 0,591) p<0,001	-0,153 (-0,237; -0,068) p<0,001
Asthenie	31/411 (7,5)	30/132 (22,7)	0,277 (0,160; 0,480) p<0,001	0,332 (0,209; 0,527) p<0,001	-0,152 (-0,233; -0,071) p<0,001
Diarrhö	174/411 (42,3)	19/132 (14,4)	4,366 (2,586; 7,373) p<0,001	2,941 (1,911; 4,526) p<0,001	0,279 (0,198; 0,361) p<0,001
Erbrechen	39/411 (9,5)	44/132 (33,3)	0,210 (0,128; 0,342) p<0,001	0,285 (0,194; 0,418) p<0,001	-0,238 (-0,329; -0,148) p<0,001
Fatigue	57/411 (13,9)	23/132 (17,4)	0,763 (0,449; 1,296) p=0,317	0,796 (0,511; 1,239) p=0,312	-0,036 (-0,113; 0,042) p=0,371
Fieber	22/411 (5,4)	14/132 (10,6)	0,477 (0,236; 0,961) p=0,038	0,505 (0,266; 0,958) p=0,036	-0,053 (-0,114; 0,009) p=0,096
Hautausschlag	98/411 (23,8)	11/132 (8,3)	3,444 (1,784; 6,648) p<0,001	2,861 (1,584; 5,170) p<0,001	0,155 (0,087; 0,223) p<0,001
Husten	57/411 (13,9)	15/132 (11,4)	1,256 (0,685; 2,302) p=0,461	1,220 (0,716; 2,082) p=0,465	0,025 (-0,044; 0,094) p=0,474
Juckreiz	57/411 (13,9)	7/132 (5,3)	2,875 (1,278; 6,470) p=0,011	2,615 (1,233; 5,593) p=0,013	0,086 (0,030; 0,141) p=0,003
Kopfschmerzen	42/411 (10,2)	19/132 (14,4)	0,677 (0,378; 1,211) p=0,188	0,710 (0,428; 1,177) p=0,184	-0,042 (-0,113; 0,030) p=0,254
Leukopenie	12/411 (2,9)	22/132 (16,7)	0,150 (0,072; 0,313) p<0,001	0,175 (0,089; 0,344) p<0,001	-0,137 (-0,208; -0,067) p<0,001
Neutropenie	17/411 (4,1)	28/132 (21,2)	0,160 (0,084; 0,304) p<0,001	0,195 (0,110; 0,345) p<0,001	-0,171 (-0,248; -0,093) p<0,001

AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Paronychie	72/411 (17,5)	1/132 (0,8)	27,823 (3,827; 202,282) p=0,001	23,124 (3,245; 164,784) p=0,002	0,168 (0,123; 0,212) p<0,001
Rückenschmerzen	51/411 (12,4)	14/132 (10,6)	1,194 (0,638; 2,235) p=0,579	1,170 (0,670; 2,044) p=0,581	0,018 (-0,048; 0,084) p=0,595
Stomatitis	49/411 (11,9)	5/132 (3,8)	3,438 (1,340; 8,820) p=0,010	3,147 (1,281; 7,734) p=0,012	0,081 (0,031; 0,132) p=0,001
Trockene Haut	95/411 (23,1)	8/132 (6,1)	4,660 (2,199; 9,873) p<0,001	3,814 (1,905; 7,637) p<0,001	0,171 (0,108; 0,233) p<0,001
Übelkeit	69/411 (16,8)	81/132 (61,4)	0,127 (0,082; 0,196) p<0,001	0,274 (0,212; 0,353) p<0,001	-0,446 (-0,542; -0,350) p<0,001
Verminderter Appetit	65/411 (15,8)	45/132 (34,1)	0,363 (0,232; 0,568) p<0,001	0,464 (0,335; 0,642) p<0,001	-0,183 (-0,276; -0,090) p<0,001
Verstopfung	62/411 (15,1)	35/132 (26,5)	0,492 (0,307; 0,789) p=0,003	0,569 (0,395; 0,820) p=0,002	-0,114 (-0,202; -0,026) p=0,011

a: Die Chemotherapie bezieht sich auf die zusätzliche Studienmedikation (Cisplatin+Pemetrexed), die die Patienten neben dem Placebo im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus

Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem historischen Vergleich - Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (Sensitivitätsanalyse, AURA Zweitlinienkohorte)

AURApool (2L) vs. IMPRESS	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Anämie	4/129 (3,1)	33/132 (25,0)	0,225 (0,103; 0,493) p<0,001	0,279 (0,139; 0,560) p<0,001	-0,180 (-0,274; 0,087) p<0,001

AURApool (2L) vs. IMPRESS	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Asthenie	11/129 (8,5)	30/132 (22,7)	0,317 (0,151; 0,664) p=0,002	0,375 (0,196; 0,716) p=0,003	-0,142 (-0,236; -0,048) p=0,003
Diarrhö	55/129 (42,6)	19/132 (14,4)	4,420 (2,430; 8,041) p<0,001	2,962 (1,867; 4,700) p<0,001	0,282 (0,170; 0,394) p<0,001
Erbrechen	5/129 (3,9)	44/132 (33,3)	0,081 (0,031; 0,212) p<0,001	0,116 (0,048; 0,284) p<0,001	-0,295 (-0,389; -0,200) p<0,001
Fatigue	21/129 (16,3)	23/132 (17,4)	0,921 (0,482; 1,763) p=0,805	0,934 (0,545; 1,602) p=0,805	-0,011 (-0,110; 0,087) p=0,820
Fieber	7/129 (5,4)	14/132 (10,6)	0,484 (0,189; 1,240) p=0,131	0,512 (0,213; 1,226) p=0,133	-0,052 (-0,125; 0,021) p=0,165
Hautausschlag	27/129 (20,9)	11/132 (8,3)	2,912 (1,377; 6,158) p=0,005	2,512 (1,301; 4,848) p=0,006	0,126 (0,034; 0,218) p=0,007
Husten	18/129 (14,0)	15/132 (11,4)	1,265 (0,608; 2,632) p=0,530	1,228 (0,647; 2,331) p=0,530	0,026 (-0,062; 0,114) p=0,566
Juckreiz	13/129 (10,1)	7/132 (5,3)	2,001 (0,772; 5,190) p=0,154	1,900 (0,783; 4,610) p=0,156	0,048 (-0,024; 0,120) p=0,195
Kopfschmerzen	15/129 (11,6)	19/132 (14,4)	0,783 (0,379; 1,616) p=0,508	0,808 (0,429; 1,520) p=0,508	-0,028 (-0,117; 0,062) p=0,543
Leukopenie	2/129 (1,6)	22/132 (16,7)	0,079 (0,018; 0,342) p<0,001	0,093 (0,022; 0,388) p<0,001	-0,151 (-0,226; -0,076) p<0,001
Neutropenie	4/129 (3,1)	28/132 (21,2)	0,119 (0,040; 0,350) p<0,001	0,146 (0,053; 0,405) p<0,001	-0,181 (-0,265; -0,098) p<0,001
Paronychie	20/129 (15,5)	1/132 (0,8)	24,037 (3,175; 181,991) p=0,002	20,465 (2,787; 150,261) p=0,003	0,147 (0,076; 0,219) p<0,001
Rückenschmerzen	19/129 (14,7)	14/132 (10,6)	1,456 (0,696; 3,044) p=0,318	1,389 (0,728; 2,650) p=0,319	0,041 (-0,047; 0,130) p=0,360

AURApool (2L) vs. IMPRESS	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Stomatitis	21/129 (16,3)	5/132 (3,8)	3,855 (1,378; 10,788) p=0,010	3,479 (1,323; 9,151) p=0,012	0,094 (0,019; 0,168) p=0,014
Trockene Haut	27/129 (20,9)	8/132 (6,1)	4,103 (1,787; 9,422) p<0,001	3,453 (1,630; 7,316) p=0,001	0,149 (0,060; 0,238) p=0,001
Übelkeit	20/129 (15,5)	81/132 (61,4)	0,116 (0,064; 0,209) p<0,001	0,253 (0,165; 0,386) p<0,001	-0,459 (-0,570; -0,347) p<0,001
Verminderter Appetit	19/129 (14,7)	45/132 (34,1)	0,334 (0,182; 0,612) p<0,001	0,432 (0,268; 0,697) p<0,001	-0,194 (-0,303; -0,085) p<0,001
Verstopfung	20/129 (15,5)	35/132 (26,5)	0,509 (0,275; 0,939) p=0,031	0,585 (0,357; 0,957) p=0,033	-0,110 (-0,216; -0,005) p=0,041

a: Die Chemotherapie bezieht sich auf die zusätzliche Studienmedikation (Cisplatin+Pemetrexed), die die Patienten neben dem Placebo im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten.

2L: Zweitlinie, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus

Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Safety Analysis-Set/Full Analysis Set (AURAex, AURA2; alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben), Safety Analysis-Set (IMPRESS; alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich (41)

Die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib betrug in der AURAex-Studie 249,6 Tage und in der AURA2-Studie 225,2 Tage. Im Anschluss an die Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung von 28 Tagen. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie war mit 161,5 Tagen deutlich kürzer. Innerhalb dieses Zeitraumes betrug die mediane Dauer, über die die Patienten in diesem Behandlungsarm eine Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed) zusätzlich zu Placebo erhielten, 122 Tage. Die Nachbeobachtungszeit in der IMPRESS-Studie betrug 30 Tage (35, 43, 44, 61, 128).

Inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungszeit war der Zeitraum, in dem unerwünschte Ereignisse in den beiden AURA-Studien erfasst wurden, somit deutlich länger als in der IMPRESS-Studie. Ein Vergleich naiver Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) ist in der vorliegenden Datenkonstellation akzeptabel und zuungunsten von Osimertinib verzerrt.

Im Vergleich zu einer Chemotherapie zeigte sich in der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS), dass der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlitten, gleich war. Auch der Anteil an Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurde, war unter beiden Therapien gleich hoch. In der entsprechenden Sensitivitätsanalyse, in der nur die Ergebnisse der Zweitlinienpatienten aus den AURA-Studien berücksichtigt wurden, konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied für diese beiden Kategorien ermittelt werden (Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).

In der Gesamtpopulation war unter einer Osimertinib-Therapie der prozentuale Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, im Vergleich zu einer Chemotherapie um fast die Hälfte reduziert. Unter Berücksichtigung der Zweitlinienpatienten war der Anteil an Patienten, die unter einer Chemotherapie die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, im Vergleich zu einer Osimertinib-Therapie doppelt so hoch. Diese Beobachtungen spiegelten sich im historischen Vergleich sowohl für die Gesamtpatientenpopulation (OR (95%-KI): 0,543 (0,267; 1,104); $p=0,092$) als auch für die Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 0,369 (0,128; 1,067); $p=0,066$) in einem numerischen Vorteil wider (Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).

Für den Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis des CTCAE Schweregrades ≥ 3 auftrat, wurde in der Hauptanalyse (AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS) ein statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie beobachtet (OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); $p=0,009$). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib wurden auch in allen durchgeführten Sensitivitätsanalysen, insbesondere in der Analyse mit den Daten der Patienten aus der Zweitlinienkohorte (AURApool (2L) vs. IMPRESS) beobachtet (OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); $p<0,001$) (Tabelle 4-121, Tabelle 4-122).

Auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse wurden sowohl in der Hauptanalyse als auch in den Sensitivitätsanalysen signifikant (mindestens $p<0,05$) verringerte Ereignisraten für *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderten Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Anämie*, *Leukopenie* und *Neutropenie* beobachtet. Hingegen traten in der Gesamtpatientenpopulation im Vergleich zu einer Chemotherapie *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *trockene Haut*, *Juckreiz*, *Paronychie* und *Stomatitis* unter einer Therapie mit Osimertinib signifikant (mindestens $p<0,05$) häufiger auf. Unter Berücksichtigung der Zweitlinienkohorte wurde für *Juckreiz* kein Unterschied beobachtet (Tabelle 4-123, Tabelle 4-124).

Adjustierter Vergleich

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem adjustierten Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in der AURAex- und AURA2-Studie behandelt wurden, mit den Patienten, die eine Chemotherapie im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten, sind in Tabelle 4-125 dargestellt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
Unerwünschte Ereignisse					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	280/287 (97,6)	50/51 (98,0)	0,61 (0,06; 6,23) p=0,676	0,99 (0,94; 1,03) p=0,621	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,626
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	90/92 (97,8)	50/51 (98,0)	0,55 (0,03; 9,02) p=0,673	0,99 (0,93; 1,05) p=0,670	-0,01 (-0,07; 0,04) p=0,672
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	55/287 (19,2)	8/51 (15,7)	0,80 (0,33; 1,95) p=0,621	0,83 (0,41; 1,70) p=0,613	NC
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	13/92 (14,1)	8/51 (15,7)	0,51 (0,18; 1,51) p=0,226	0,59 (0,25; 1,38) p=0,221	NC
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	13/287 (4,5)	3/51 (5,9)	0,56 (0,13; 2,33) p=0,423	0,58 (0,15; 2,20) p=0,425	NC
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	2/92 (2,2)	3/51 (5,9)	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥3					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	83/287 (28,9)	18/51 (35,3)	0,49 (0,24; 1,01) p=0,054	0,60 (0,39; 0,94) p=0,024	-0,14 (-0,29; 0,02) p=0,079
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	20/92 (21,7)	18/51 (35,3)	0,27 (0,11; 0,66) p=0,004	0,42 (0,25; 0,72) p=0,001	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥3 und ≥5% Häufigkeit (Neutropenie)					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	2/287 (0,7)	3/51 (5,9)	0,04 (0,01; 0,32) p=0,002	0,05 (0,01; 0,27) p<0,001	NC

Vergleich	Osimertinib	Chemotherapie ^a	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
	n/N (%)	n/N (%)			
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit (Neutrophilenanzahl verringert)</i>					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	5/287 (1,7)	4/51 (7,8)	0,18 (0,04; 0,87) p=0,032	0,19 (0,04; 0,84) p=0,028	-0,06 (-0,13; 0,01) p=0,115
<p>a: Die Chemotherapie bezieht sich auf die zusätzliche Studienmedikation (Cisplatin+Pemetrexed), die die Patienten neben dem Placebo im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erhielten.</p> <p>2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS</p> <p>Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)</p>					

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, wurden für die vergleichende Analyse der unerwünschten Ereignisse 287 Patienten berücksichtigt. Von den Patienten, die in beiden Studien in der Zeitlinie mit Osimertinib behandelt wurden (N=129), gingen 92 Patienten in den Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie flossen Daten zu 51 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten Vergleich ein.

Unter der Behandlung mit Osimertinib erfuhr knapp 98% der berücksichtigten Patienten aus der Gesamtpopulation und ebenfalls knapp 98% der entsprechenden Patienten aus der Zweitlinienkohorte ein unerwünschtes Ereignis. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, in dem die Patienten zusätzlich eine Chemotherapie erhielten, erlitten vergleichbar viele (98%) der berücksichtigten Patienten ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-125).

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde für gut 19% (adj. AURApool (Gesamt)) bzw. 14% (adj. AURApool (2L)) der Patienten unter Osimertinib dokumentiert. In dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erlitten knapp 16% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-125).

Die Zahl der Therapieabbrüche unter der Behandlung mit Osimertinib war insgesamt gering. Von den Patienten aus der Gesamtpopulation (adj. AURApool (Gesamt)) und aus der Zweitlinienkohorte (adj. AURApool (2L)) brachen gut 4% bzw. 2% die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Der entsprechende Anteil lag im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie bei knapp 6% (Tabelle 4-125).

Ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurde für knapp 29% (adj. AURApool (Gesamt)) bzw. 22% (adj. AURApool (2L)) der Patienten unter Osimertinib-Therapie berichtet. Hingegen erfuhr über 35% der Patienten, die im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie/Placebo erhielten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 (Tabelle 4-125).

Auf der Ebene einzelner Preferred Terms wurden die unerwünschten Ereignisse untersucht, die bei mehr als 5% der Patienten mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftraten. In der AURAx- und der AURA2-Studie traf dieses Kriterium auf keinen Preferred Term zu. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde dieses Kriterium für zwei Preferred Terms (*Neutropenie* und *Neutrophilenanzahl verringert*) erfüllt. Unter der Behandlung mit Osimertinib wurde bei weniger als 1% der Patienten der Gesamtpatientenpopulation eine *Neutropenie* mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 beobachtet. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie hingegen wurde für knapp 6% der Patienten eine *Neutropenie* mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 dokumentiert. Im adjustierten Vergleich war dieser Unterschied statistisch signifikant (OR (95%-KI): 0,04 (0,01; 0,32); $p=0,002$). Der Anteil an Patienten mit einer *verringerten Neutrophilenanzahl* betrug in den beiden AURA-Studien weniger als 2%. Bei etwa 8% der Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde eine entsprechend (CTCAE Schweregrad ≥ 3) *verringerte Neutrophilenanzahl* beobachtet. Auch hier zeigte sich im adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 0,18 (0,04; 0,87); $p=0,032$). (Tabelle 4-125).

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis oder mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, zeigten sich keine Unterschiede. Für den Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftrat, wurde für die Patienten aus der Gesamtpopulation in Bezug auf das Odds Ratio ein numerischer Vorteil und in Bezug auf das Relative Risiko ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet (OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); $p=0,054$; RR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); $p=0,024$). Für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte war der Vorteil stärker ausgeprägt (OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); $p=0,004$) (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich

Vergleich	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>						
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	280/287 (97,6)	0,3	50/51 (98,0)	0,1	0,610 (0,443; 0,841)	p=0,0039
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	90/92 (97,8)	0,3	50/51 (98,0)	0,1	0,618 (0,419; 0,912)	p=0,0174
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>						
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	55/287 (19,2)	NC	8/51 (15,7)	NC	0,653 (0,296; 1,440)	p=0,3123

Vergleich	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	13/92 (14,1)	NC	8/51 (15,7)	NC	0,470 (0,181; 1,219)	p=0,1334
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	13/287 (4,5)	NC	3/51 (5,9)	NC	NC	NC
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	2/92 (2,2)	NC	3/51 (5,9)	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3						
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	83/287 (28,9)	NC	18/51 (35,3)	NC	0,430 (0,243; 0,758)	p=0,0065
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	20/92 (21,7)	NC	18/51 (35,3)	NC	0,263 (0,130; 0,532)	p=0,0004
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, vs.: Versus Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)						

Neben vergleichenden Analysen zu den Ereignisraten unerwünschter Ereignisse wurden im adjustierten Vergleich auch Untersuchungen zum zeitlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse durchgeführt. Zwar wurde im Hinblick auf das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Zweitlinienkohorte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib beobachtet (Gesamt: HR (95%-KI): 0,610 (0,443; 0,841); p=0,0039; 2L: 0,618 (0,419; 0,912); p=0,0174). Jedoch erfuhren unabhängig von der Behandlung nahezu alle Patienten binnen des ersten Monats nach Behandlungsbeginn ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-126, Abbildung 4-29). Daher stellen diese Ergebnisse vielmehr einen generellen Ausdruck der besonderen Krankheits-schwere, unter der diese onkologischen Patienten leiden, dar.

Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht beobachtet (Tabelle 4-126).

Ein relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib wurde in Bezug auf das zeitliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 sowohl für die Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); $p=0,0065$) als auch für die Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); $p=0,0004$) beobachtet (Tabelle 4-126). Dieser Vorteil geht auch aus der entsprechenden Kaplan-Meier Kurve für die Gesamtpatientenpopulation hervor, in der bereits kurz nach Behandlungsbeginn ein klarer Effekt zu erkennen ist (Abbildung 4-30).

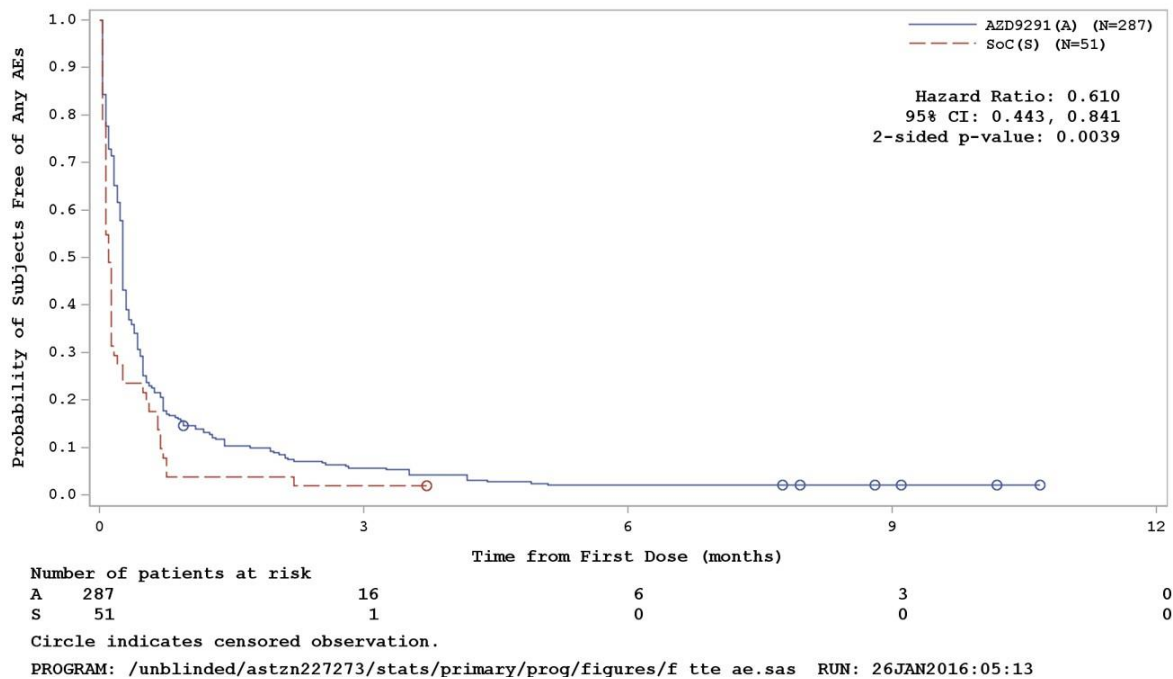


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))

Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

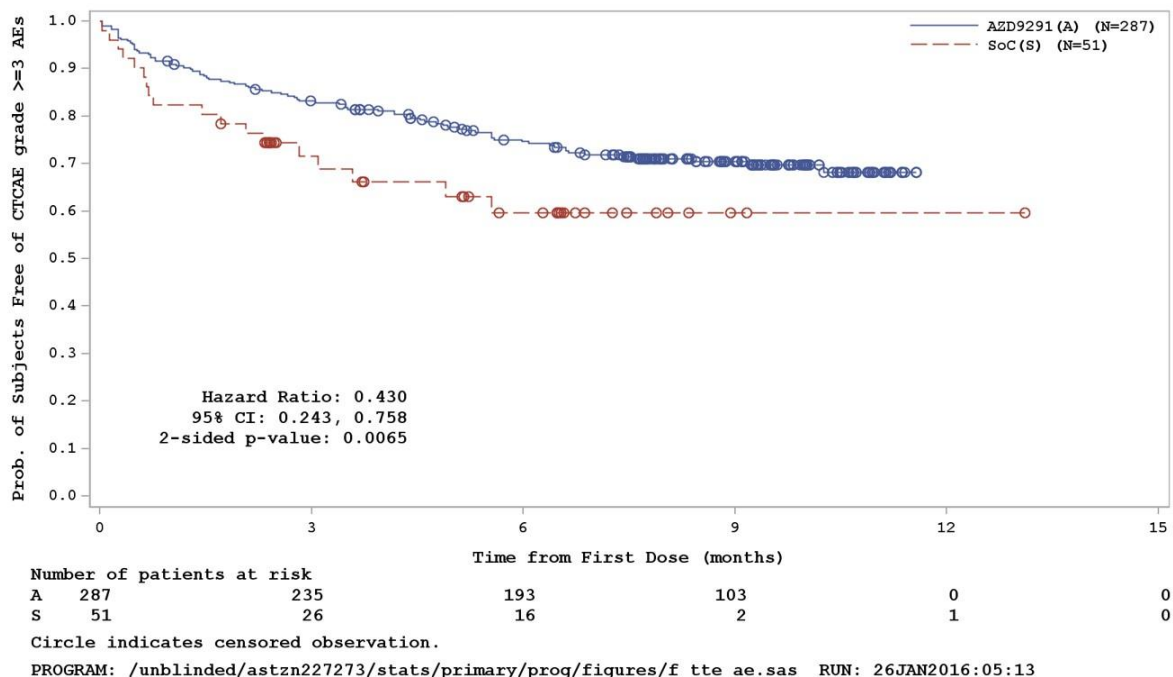


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 im adjustierten Vergleich (adj. AURApool (Gesamt, AZD9291) vs. adj. IMPRESS T790M (SoC))

Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Die Ergebnisse der REASON-Registerstudie haben gezeigt, dass etwa zwei Drittel aller Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC in Deutschland weiblich sind. Mehr als 90% der Patienten befindet sich bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (129). Da die Charakteristika der Patienten aus den beiden AURA-Studien denen der Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC aus der REASON-Studie entsprechen (Tabelle 4-59), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Ferner wurde die Sicherheit von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie, die auch in Deutschland als Standardtherapie gilt, verglichen.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Subgruppenanalysen aus den Einzelstudien AURAex und AURA2

A priori waren in den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) für den primären Endpunkt objektive Ansprechrates die in Abschnitt 4.2.5.5 genannten deskriptiven Subgruppenanalysen geplant. Für weitere patientenrelevante Endpunkte wurden analoge Subgruppenberechnungen durchgeführt. Die vollständigen Ergebnisse dazu sind in Modul 5 hinterlegt (106-114). Im Folgenden sind nur die Ergebnisse für die Endpunkte objektive Ansprechrates (Tabelle 4-127) und progressionsfreies Überleben (Tabelle 4-128) gezeigt.

Tabelle 4-127: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrates aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	AURAex n/N (%) (95%-KI)			AURA2 n/N (%) (95%-KI)			AURApool n/N (%) (95%-KI)		
	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt
Geschlecht									
Männlich	12/20 (60,0) (36,05; 80,88)	31/46 (67,4) (51,98; 80,47)	43/66 (65,2) (52,42; 76,47)	19/24 (79,2) (57,85; 92,87)	25/39 (64,1) (47,18; 78,80)	44/63 (69,8) (56,98; 80,77)	31/44 (70,5) (54,80; 83,24)	56/85 (65,9) (54,80; 75,82)	87/129 (67,4) (58,64; 75,43)
Weiblich	25/41 (61,0) (44,50; 75,8)	54/92 (58,7) (47,95; 68,87)	79/133 (59,4) (50,54; 67,82)	27/39 (69,2) (52,43; 82,98)	70/97 (72,2) (62,14; 80,79)	97/136 (71,3) (62,95; 78,75)	52/80 (65,0) (53,52; 75,33)	124/189 (65,6) (58,37; 72,35)	176/269 (65,4) (59,41; 71,10)
Alter bei Screening									
<65 Jahre	23/34 (67,6) (49,47; 82,61)	49/81 (60,5) (49,01; 71,19)	72/115 (62,6) (53,10; 71,45)	26/34 (76,5) (58,83; 89,25)	48/69 (69,6) (57,31; 80,08)	74/103 (71,8) (62,13; 80,27)	49/68 (72,1) (59,85; 82,27)	97/150 (64,7) (56,45; 72,29)	146/218 (67,0) (60,30; 73,18)
≥65 Jahre	14/27 (51,9) (31,95; 71,33)	36/57 (63,2) (49,34; 75,55)	50/84 (59,5) (48,25; 70,10)	20/29 (69,0) (49,17; 84,72)	47/67 (70,1) (57,73; 80,72)	67/96 (69,8) (59,57; 78,75)	34/56 (60,7) (46,75; 73,50)	83/124 (66,9) (57,92; 75,12)	117/180 (65,0) (57,55; 71,95)
Region									
Asien	19/26 (73,1) (52,21; 88,43)	48/75 (64,0) (52,09; 74,77)	67/101 (66,3) (56,25; 75,44)	21/25 (84,0) (63,92; 95,46)	54/77 (70,1) (58,62; 80,03)	75/102 (73,5) (63,87; 81,78)	40/51 (78,4) (64,68; 88,71)	102/152 (67,1) (59,03; 74,50)	142/203 (70,0) (63,14; 76,17)
Nord- amerika	7/13 (53,8) (25,13; 80,78)	18/27 (66,7) (46,04; 83,48)	25/40 (62,5) (45,80; 77,27)	19/31 (61,3) (42,19; 78,15)	21/34 (61,8) (43,56; 77,83)	40/65 (61,5) (48,64; 73,35)	26/44 (59,1) (43,25; 73,66)	39/61 (63,9) (50,63; 75,84)	65/105 (61,9) (51,91; 71,21)

Sub- gruppe	AURAx n/N (%) (95%-KI)			AURA2 n/N (%) (95%-KI)			AURApool n/N (%) (95%-KI)		
	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt
Europa und „Rest“	11/22 (50,0) (28,22; 71,78)	19/36 (52,8) (35,49; 69,59)	30/58 (51,7) (38,22; 65,05)	6/7 (85,7) (42,13; 99,64)	20/25 (80,0) (59,30; 93,17)	26/32 (81,3) (63,56; 92,79)	17/29 (58,6) (38,94; 76,48)	39/61 (63,9) (50,63; 75,84)	56/90 (62,2) (51,38; 72,23)
Ethnie									
Asiatisch	23/32 (71,9) (53,25; 86,25)	54/82 (65,9) (54,55; 75,97)	77/114 (67,5) (58,14; 76,01)	26/35 (74,3) (56,74; 87,51)	63/88 (71,6) (60,98; 80,70)	89/123 (72,4) (63,57; 80,04)	49/67 (73,1) (60,90; 83,24)	117/170 (68,8) (61,28; 75,70)	166/237 (70,0) (63,77; 75,80)
Nicht Asiatisch	14/29 (48,3) (29,45; 67,47)	31/56 (55,4) (41,47; 68,66)	45/85 (52,9) (41,81; 63,87)	20/28 (71,4) (51,33; 86,78)	32/48 (66,7) (51,59; 79,60)	52/76 (68,4) (56,75; 78,61)	34/57 (59,6) (45,82; 72,44)	63/104 (60,6) (50,51; 70,02)	97/161 (60,2) (52,25; 67,87)
Raucherstatus									
Niemals geraucht	24/41 (58,5) (42,11; 73,68)	56/93 (60,2) (49,54; 70,22)	80/134 (59,7) (50,89; 68,08)	36/47 (76,6) (61,97; 87,70)	71/103 (68,9) (59,06; 77,69)	107/150 (71,3) (63,39; 78,41)	60/88 (68,2) (57,39; 77,71)	127/196 (64,8) (57,67; 71,47)	187/284 (65,8) (60,01; 71,35)
Jemals geraucht	13/20 (65,0) (40,78; 84,61)	29/45 (64,4) (48,78; 78,13)	42/65 (64,6) (51,77; 76,08)	10/16 (62,5) (35,43; 84,80)	24/33 (72,7) (54,48; 86,70)	34/49 (69,4) (54,58; 81,75)	23/36 (63,9) (46,22; 79,18)	53/78 (67,9) (56,42; 78,07)	76/114 (66,7) (57,23; 75,22)
EGFR-Mutationsstatus vor Behandlungsbeginn									
Exon 19 Del.	28/44 (63,6) (47,77; 77,59)	60/97 (61,9) (51,43; 71,53)	88/141 (62,4) (53,87; 70,42)	31/41 (75,6) (59,70; 87,64)	69/88 (78,4) (68,35; 86,47)	100/129 (77,5) (69,34; 84,40)	59/85 (69,4) (58,47; 78,95)	129/185 (69,7) (62,56; 76,25)	188/270 (69,6) (63,76; 75,06)
L858R	9/16 (56,3) (29,88; 80,25)	20/33 (60,6) (42,14; 77,09)	29/49 (59,2) (44,21; 73,00)	12/19 (63,2) (38,36; 83,71)	25/44 (56,8) (41,03; 71,65)	37/63 (58,7) (45,62; 70,99)	21/35 (60,0) (42,11; 76,13)	45/77 (58,4) (46,64; 69,57)	66/112 (58,9) (49,24; 68,14)
Gehirnmetastasen									
Ja	7/14 (50,0) (23,04; 76,96)	34/60 (56,7) (43,24; 69,41)	41/74 (55,4) (43,39; 66,98)	15/20 (75,0) (50,90; 91,34)	42/64 (65,6) (52,70; 77,05)	57/84 (67,9) (56,78; 77,64)	22/34 (64,7) (46,49; 80,25)	76/124 (61,3) (52,13; 69,90)	98/158 (62,0) (53,97; 69,62)
Nein	30/47 (63,8) (48,52; 77,33)	51/78 (65,4) (53,76; 75,80)	81/125 (64,8) (55,75; 73,13)	31/43 (72,1) (56,33; 84,67)	53/72 (73,6) (61,90; 83,30)	84/115 (73,0) (63,97; 80,89)	61/90 (67,8) (57,10; 77,25)	104/150 (69,3) (61,29; 76,59)	165/240 (68,8) (62,47; 74,56)

Sub- gruppe	AURAex n/N (%) (95%-KI)			AURA2 n/N (%) (95%-KI)			AURApool n/N (%) (95%-KI)		
	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt
Behandlung vor Studienbeginn									
EGFR TKI	37/61 (60,7) (47,31; 72,93)	59/97 (60,8) (50,39; 70,58)	96/158 (60,8) (52,69; 68,42)	46/63 (73,0) (60,35; 83,43)	59/87 (67,8) (56,94; 77,44)	105/150 (70,0) (61,99; 77,20)	83/124 (66,9) (57,92; 75,12)	118/184 (64,1) (56,74; 71,05)	201/308 (65,3) (59,65; 70,57)
Kein EGFR TKI	-	26/41 (63,4) (46,94; 77,88)	26/41 (63,4) (46,94; 77,88)	-	36/49 (73,5) (58,92; 85,05)	36/49 (73,5) (58,92; 85,05)	-	62/90 (68,9) (58,26; 78,23)	62/90 (68,9) (58,26; 78,23)
Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung									
<6 Monate	-	25/43 (58,1) (42,13; 72,99)	25/43 (58,1) (42,13; 72,99)	4/5 (80,0) (28,36; 99,49)	29/42 (69,0) (52,91; 82,38)	33/47 (70,2) (55,11; 82,66)	4/5 (80,0) (28,36; 99,49)	54/85 (63,5) (52,38; 73,71)	58/90 (64,4) (53,65; 74,26)
≥6 Monate	37/61 (60,7) (47,31; 72,93)	60/95 (63,2) (52,64; 72,83)	97/156 (62,2) (54,08; 69,81)	42/58 (72,4) (59,10; 83,34)	66/94 (70,2) (59,90; 79,21)	108/152 (71,1) (63,15; 78,11)	79/119 (66,4) (57,15; 74,78)	126/189 (66,7) (59,46; 73,34)	205/308 (66,6) (60,99; 71,81)
Letzte EGFR TKI-Behandlung relativ zur ersten Gabe der Studienmedikation									
<30 Tage	26/44 (59,1) (43,25; 73,66)	33/60 (55,0) (41,61; 67,88)	59/104 (56,7) (46,65; 66,41)	29/41 (70,7) (54,46; 83,87)	43/65 (66,2) (53,35; 77,43)	72/106 (67,9) (58,16; 76,66)	55/85 (64,7) (53,59; 74,77)	76/125 (60,8) (51,67; 69,41)	131/210 (62,4) (55,45; 68,95)
≥30 Tage	11/17 (64,7) (38,33; 85,79)	26/37 (70,3) (53,02; 84,13)	37/54 (68,5) (54,45; 80,48)	17/22 (77,3) (54,63; 92,18)	16/22 (72,7) (49,78; 89,27)	33/44 (75,0) (59,66; 86,81)	28/39 (71,8) (55,13; 85,00)	42/59 (71,2) (57,92; 82,24)	70/98 (71,4) (61,42; 80,10)
T790M-Mutationsstatus im Blutplasma zu Behandlungsbeginn									
Positiv	19/35 (54,3) (36,65; 71,17)	51/89 (57,3) (46,37; 67,74)	70/124 (56,5) (47,26; 65,33)	19/27 (70,4) (49,82; 86,25)	50/73 (68,5) (56,56; 78,87)	69/100 (69,0) (58,97; 77,87)	38/62 (61,3) (48,07; 73,40)	101/162 (62,3) (54,40; 69,83)	139/224 (62,1) (55,35; 69,83)
Negativ	17/25 (68,0) (46,50; 85,05)	33/46 (71,7) (56,54; 84,01)	50/71 (70,4) (58,41; 80,67)	25/32 (78,1) (60,03; 90,72)	42/59 (71,2) (57,92; 82,24)	67/91 (73,6) (63,35; 82,31)	42/57 (73,7) (60,34; 84,46)	75/105 (71,4) (61,79; 79,82)	117/162 (72,2) (64,65; 78,96)
<p>2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, Del.: Deletion, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Evaluable for Response Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und bei denen zum Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR ein gemäß RECIST-Kriterien messbarer Tumorstatus vorlag)</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44), AURApool Integrated Summary of Efficacy (61) und Nachberechnung T790M-Subgruppenergebnisse (106)</p>									

Sowohl in der gesamten Patientenpopulation als auch in der Zweit- und Drittlinienkohorte (inkl. spätere Therapielinien) wurden in allen Subgruppen eine hohe objektive Ansprechrates im Bereich von 50,0 bis 85,7% beobachtet. Auf Basis des Datenschnitts vom 01.05.2015 lag die objektive Ansprechrates für die Gesamtpopulation der AURApool bei 58,9 bis 71,4% (Tabelle 4-127). Bei der weiteren Beurteilung der Daten für die Subgruppen wurde angenommen, dass ein potenziell klinisch relevanter Unterschied vorliegt, wenn im Vergleich zweier Subgruppen die objektive Ansprechrates außerhalb des jeweils anderen 95%-Konfidenzintervalls liegt. Dieses Kriterium war für folgende Subgruppen erfüllt (Tabelle 4-127):

- Exon 19 Del vs. L858R (Gesamt, $\geq 3L$)
- Asiatisch vs. nicht asiatisch (Gesamt, 2L)
- Asien vs. Nordamerika vs. Europa und „Rest“ (2L)
- T790M-Mutationstatus im Blutplasma zu Behandlungsbeginn positiv vs. negativ (Gesamt)

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sub- gruppe	AURAx n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURA2 n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURApool n/N Median in Monaten (95%-KI)		
	2L	$\geq 3L$	Gesamt	2L	$\geq 3L$	Gesamt	2L	$\geq 3L$	Gesamt
Geschlecht									
Männlich	8/20 NC (4,17; NC)	15/48 NC (8,21; NC)	23/68 NC (8,21; NC)	8/24 8,6 (6,87; NC)	19/40 8,3 (4,60; NC)	27/64 8,3 (6,87; NC)	16/44 8,6 (6,87; NC)	34/88 9,7 (7,69; NC)	50/132 8,6 (7,72; NC)
Weiblich	17/41 8,1 (6,70; NC)	40/92 NC (7,00; NC)	57/133 NC (7,00; NC)	17/44 9,2 (6,93; 9,72)	35/102 NC (7,66; NC)	52/146 9,7 (8,28; 9,72)	34/85 8,3 (6,93; 9,72)	75/194 NC (8,18; NC)	109/279 9,7 (8,21; NC)
Alter bei Screening									
<65 Jahre	15/34 8,1 (6,34; NC)	33/82 9,7 (8,05; NC)	48/116 9,7 (8,05; NC)	14/34 8,3 (6,93; 9,72)	34/74 7,7 (5,75; NC)	48/108 8,3 (6,90; 9,72)	29/68 8,3 (6,90; 9,72)	67/156 8,5 (7,66; NC)	96/224 8,3 (8,05; NC)
≥ 65 Jahre	10/27 NC (5,49; NC)	22/58 NC (7,0; NC)	32/85 NC (7,0; NC)	11/34 8,6 (6,93; 8,57)	20/68 NC (8,28; NC)	31/102 NC (8,28; NC)	21/61 8,6 (6,93; 8,57)	42/126 NC (8,28; NC)	63/187 NC (8,57; NC)
Region									
Asien	10/26 NC (6,70; NC)	28/76 NC (8,21; NC)	38/102 NC (8,21; NC)	9/28 9,7 (8,31; 9,72)	28/81 NC (8,28; NC)	37/109 9,7 (8,31; 9,72)	19/54 9,2 (8,31; 9,72)	56/157 NC (8,51; NC)	75/211 9,7 (8,51; NC)

Sub- gruppe	AURAx n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURA2 n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURApool n/N Median in Monaten (95%-KI)		
	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt
Nord- amerika	6/13 NC (4,14; NC)	10/28 NC (5,55; NC)	16/41 NC (6,90; NC)	11/32 7,7 (5,85; NC)	16/35 7,2 (4,17; 7,16)	27/67 7,2 (5,72; NC)	17/45 7,7 (5,85; NC)	26/63 8,0 (5,55; NC)	43/108 7,7 (6,90; NC)
Europa und „Rest“	9/22 6,9 (5,29; NC)	17/36 8,2 (4,17; NC)	26/58 8,2 (6,64; NC)	5/8 6,9 (1,05; 8,57)	10/26 NC (5,55; NC)	15/34 8,6 (5,55; NC)	14/30 6,9 (5,55; 8,57)	27/62 8,2 (6,64; NC)	41/92 8,2 (6,87; NC)
Ethnie									
Asiatisch	13/32 8,1 (6,74; NC)	29/83 NC (9,66; NC)	42/115 NC (8,21; NC)	14/39 9,2 (8,31; 9,72)	31/93 NC (8,28; NC)	45/132 9,2 (8,31; 9,72)	27/71 9,2 (8,08; 9,72)	60/176 NC (8,51; NC)	87/247 9,7 (8,51; NC)
Nicht Asiatisch	12/29 6,9 (5,49; NC)	26/57 8,2 (5,55; NC)	38/86 8,2 (6,74; NC)	11/29 7,7 (6,70; 8,57)	23/49 7,2 (4,96; NC)	34/78 7,7 (6,70; NC)	23/58 7,7 (6,74; 8,57)	49/106 7,7 (6,64; NC)	72/164 7,7 (6,93; NC)
Raucherstatus									
Niemals geraucht	16/41 NC (6,70; NC)	36/93 NC (8,18; NC)	52/134 NC (8,18; NC)	18/52 8,6 (6,93; 9,72)	41/108 NC (6,90; NC)	59/160 9,7 (8,28; 9,72)	34/93 8,6 (8,08; 9,72)	77/201 NC (8,21; NC)	111/294 9,7 (8,28; NC)
Jemals geraucht	9/20 6,9 (5,29; NC)	19/47 NC (7,0; NC)	28/67 9,7 (6,87; NC)	7/16 9,2 (4,14; 9,23)	13/34 8,3 (6,87; NC)	20/50 8,3 (7,16; NC)	16/36 7,7 (5,72; 9,23)	32/81 9,7 (7,16; NC)	48/117 9,2 (7,16; NC)
EGFR-Mutationsstatus vor Behandlungsbeginn									
Exon 19 Del.	16/44 NC (6,83; NC)	36/98 NC (8,21; NC)	52/142 NC (8,21; NC)	14/45 9,2 (8,31; 9,72)	34/92 NC (7,16; NC)	48/137 9,7 (8,31; 9,72)	30/89 8,6 (8,31; 9,72)	70/190 NC (8,31; NC)	100/279 9,7 (8,57; NC)
L858R	8/16 6,7 (5,49; NC)	15/34 NC (6,70; NC)	23/50 8,2 (6,70; NC)	10/20 6,9 (4,37; NC)	17/46 8,5 (4,83; 8,51)	27/66 8,3 (6,70; 8,51)	18/36 6,9 (5,85; NC)	32/80 8,5 (8,05; NC)	50/116 8,3 (6,93; NC)
Gehirnmetastasen									
Ja	8/14 6,3 (1,28; NC)	31/60 7,0 (4,17; NC)	39/74 6,9 (4,17; NC)	10/20 8,3 (4,37; 9,23)	30/64 7,7 (5,55; NC)	40/84 8,3 (6,87; 8,57)	18/34 7,7 (4,37; 9,23)	61/124 7,7 (6,87; NC)	79/158 7,7 (6,87; 8,51)
Nein	17/47 NC (6,83; NC)	24/80 NC (9,66; NC)	41/127 NC (9,66; NC)	15/48 9,7 (6,93; 9,72)	24/78 NC (NC; NC)	39/126 9,7 (NC; NC)	32/95 9,7 (6,93; 9,72)	48/158 NC (NC; NC)	80/253 9,7 (9,66; NC)

Sub- gruppe	AURAex n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURA2 n/N Median in Monaten (95%-KI)			AURApool n/N Median in Monaten (95%-KI)		
	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt	2L	≥3L	Gesamt
Behandlung vor Studienbeginn									
EGFR TKI	25/61 8,1 (6,74; NC)	40/98 NC (7,69; NC)	65/159 NC (7,69; NC)	25/68 8,6 (7,72; 9,72)	36/90 NC (6,87; NC)	61/158 8,6 (7,66; 9,72)	50/129 8,3 (6,93; 9,72)	76/188 NC (7,66; NC)	126/317 9,7 (8,05; NC)
Kein EGFR TKI	-	15/42 NC (8,18; NC)	15/42 NC (8,18; NC)	-	18/52 8,5 (8,28; NC)	18/52 8,5 (8,28; NC)	-	33/94 NC (8,21; NC)	33/94 NC (8,21; NC)
Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung									
<6 Monate	-	22/43 6,9 (4,17; NC)	22/43 6,9 (4,17; NC)	3/6 NC (2,79; NC)	18/44 NC (5,55; NC)	21/50 NC (5,55; NC)	3/6 NC (2,79; NC)	40/87 7,2 (6,64; NC)	43/93 7,2 (6,44; NC)
≥6 Monate	25/61 8,1 (6,74; NC)	33/97 NC (9,66; NC)	58/158 NC (8,21; NC)	22/62 8,6 (7,72; 9,72)	36/98 8,5 (7,66; NC)	58/160 8,6 (8,31; 9,72)	47/123 8,3 (6,93; 9,72)	69/195 NC (8,31; NC)	116/318 9,7 (8,31; NC)
Letzte EGFR TKI-Behandlung relativ zur ersten Gabe der Studienmedikation									
<30 Tage	16/44 NC (6,93; NC)	29/61 8,2 (6,7; NC)	45/105 NC (6,9; NC)	18/44 9,2 (6,87; 9,72)	28/67 NC (5,75; NC)	46/111 9,2 (6,93; 9,72)	34/88 9,2 (6,93; 9,72)	57/128 8,2 (6,90; NC)	91/216 9,2 (6,93; NC)
≥30 Tage	9/17 6,8 (5,55; NC)	11/37 NC (8,05; NC)	20/54 NC (6,9; NC)	7/24 8,6 (8,31; NC)	8/23 NC (5,32; NC)	15/47 8,6 (8,31; NC)	16/41 8,3 (6,83; NC)	19/60 NC (8,05; NC)	35/101 9,7 (8,31; NC)
T790M-Mutationsstatus im Blutplasma zu Behandlungsbeginn									
Positiv	15/35 8,1 (5,29; NC)	44/89 8,0 (5,55; NC)	59/124 8,1 (6,64; NC)	16/29 8,3 (4,37; 9,72)	35/77 7,2 (5,55; NC)	51/106 7,7 (5,85; 9,23)	31/64 8,3 (5,85; 9,72)	79/166 8,0 (6,70; NC)	110/230 8,1 (6,87; 9,23)
Negativ	10/25 NC (6,74; NC)	10/48 NC (9,66; NC)	20/73 NC (9,66; NC)	7/35 NC (6,93; NC)	17/61 NC (8,31; NC)	24/96 NC (8,31; NC)	17/60 NC (6,93; NC)	27/109 NC (9,66; NC)	44/169 NC (9,66; NC)
<p>2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, Del.: Deletion, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015; Analyse-Set AURAex, AURA2: Full Analysis Set (alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.)</p> <p>Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 (43, 44), AURApool Integrated Summary of Efficacy (61) und Nachberechnung T790M-Subgruppenergebnisse (106)</p>									

Zum aktuellen Datenschnitt vom 01.05.2015 waren in beiden AURA-Studien die Ereignisraten niedrig, sodass für einige Subgruppen noch keine mediane progressionsfreie Zeit angegeben werden kann. Auf Basis der aktuellen Daten betrug das mediane progressionsfreie Überleben in Bezug auf die Gesamtpopulation der AURApool über alle Subgruppen hinweg 7,2 bis 9,7 Monate (Tabelle 4-128). Der größte Unterschied in der medianen progressionsfreien Überlebenszeit wurde für die Patienten mit Gehirnmetastasen bei Studieneinschluss im Vergleich zu Patienten ohne Gehirnmetastasen beobachtet (7,7 Monate (ja) vs. 9,7 Monate (nein)) (Tabelle 4-128).

Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich

Zur Untersuchung eines konstanten Therapieeffektes über Subgruppen hinweg wurden vergleichende Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten potenziellen Effektmodifikatoren durchgeführt. Als Datenbasis dienten dazu primär die aggregierten Patientendaten AURApool (Gesamt) und Daten zu Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen werden nachfolgend dargestellt. Unterstützende Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate wurden auch auf Basis der Zweitlinienkohorte (AURApool (2L)) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Modul 5 als Teil des Berichtes zum adjustierten Vergleich hinterlegt (42).

Die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren weicht von der im statistischen Analyseplan der AURAex- und AURA2-Studie präspezifizierten Effektmodifikatoren ab, da diese basierend auf den Daten der IMPRESS-Studie nicht alle adressiert werden konnten. Die formalen Anforderungen, die sich aus der Verfo des G-BA ergeben, werden mit der getroffenen Auswahl jedoch abgedeckt. Um Subgruppenanalysen in sehr kleinen Patientenpopulationen zu vermeiden, wurden zunächst die in Tabelle 4-26 aufgelisteten Einschlusskriterien bei der Durchführung der Analysen angewendet.

Interaktionstests

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4-129) sind die p-Werte der einzelnen Interaktionstests dargestellt, sofern diese durchgeführt werden konnten.

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

Tabelle 4-129: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Endpunkt	Geschlecht (m. vs. w.)	Alter (<65 J. vs. ≥65 J)	Gehirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)	Ethnie (Asiatisch vs. nicht asiatisch)	Region (Asien vs. Europa/restliche Welt)	Raucherstatus (jemals vs. nie)	EGFR- Mutationsstatus (Exon 19 Del. vs. L858R)
OS	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
PFS	p=0,800	p=0,476	p=0,691	p=0,135	p=0,451	p=0,419	p=0,888	p=0,035
ORR	p=0,936	NC	NC	p=0,591	p=0,171	p=0,187	p=0,852	NC
DCR	p=0,519	p=0,001	p=0,017	p=0,377	p=0,960	p=0,987	p=0,781	p=0,032
UE	p=0,295	p=0,722	p=0,905	p=0,353	p=0,596	p=0,674	p=0,256	p=0,735
SUE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UE CTCAE ≥3	p=0,525	p=0,101	p=0,800	p=0,299	p=0,205	p=0,254	p=0,361	p=0,870
Therapieabbruch aufgrund UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
EQ-5D Utility Index								
zu Woche 6	p=0,052	NC	NC	p=0,038	NC	NC	p=0,021	p=0,065
zu Woche 12	p<0,001	NC	NC	p=0,054	NC	NC	p=0,074	p=0,092
zu Woche 18	p=0,008	NC	NC	NC	NC	NC	p=0,072	p=0,110
zu Woche 24	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 30	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 36	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 42	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
EQ-5D-VAS								
zu Woche 6	p=0,231	NC	NC	p=0,502	NC	NC	p=0,416	p=0,499

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

Endpunkt	Geschlecht (m. vs. w.)	Alter (<65 J. vs. ≥65 J)	Gehirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)	Ethnie (Asiatisch vs. nicht asiatisch)	Region (Asien vs. Europa/restliche Welt)	Raucherstatus (jemals vs. nie)	EGFR- Mutationsstatus (Exon 19 Del. vs. L858R)
zu Woche 12	p=0,395	NC	NC	NC	NC	NC	p=0,503	p=0,114
zu Woche 18	p=0,179	NC	NC	NC	NC	NC	p=0,127	p=0,942
zu Woche 24	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 30	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 36	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
zu Woche 42	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

DCR: Krankheitskontrollrate, Del.: Deletion, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, J.: Jahre, m.: Männlich, NC: Nicht berechenbar, ORR: Objektive Ansprechrate, OS: Gesamtüberleben PFS: Progressionsfreies Überleben, PS: Performance Status, vs.: Versus, w.: Weiblich, WHO: World Health Organization
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)

Für Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests einen p-Wert < 0,2 lieferten (Tabelle 4-129), werden im Folgenden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen im Detail dargestellt.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich ist zu berücksichtigen, dass es sich um keine primäre Analyse handelt und die Fallzahlen teilweise klein sind. Die Ergebnisse müssen somit mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
	n/N (%)	Median (Monate)	n (%)	Median (Monate)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
<i>WHO PS zu Studienbeginn</i>						
0	36/113 (31,9)	9,7	15/19 (78,9)	4,6	0,195 (0,104; 0,364)	p<0,0001
1	70/173 (40,5)	9,7	27/32 (84,4)	5,4	0,350 (0,212; 0,577)	p<0,0001
<i>EGFR-Mutationsstatus</i>						
Exon 19 Del.	68/198 (34,3)	9,7	34/37 (91,9)	4,5	0,224 (0,142; 0,351)	p<0,0001
L858R	33/79 (41,8)	8,3	7/12 (58,3)	6,8	0,580 (0,242; 1,393)	p=0,2233
Del.: Deletion, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, NC: Nicht berechenbar, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PS: Performance Status, WHO: World Health Organisation						
Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS						
Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)						

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben lagen in Bezug auf die Gesamtpopulation Hinweise auf eine Effekmodifikation durch den *WHO PS zu Studienbeginn* und den *EGFR-Mutationsstatus* vor. Die Subgruppenanalyse hinsichtlich des *WHO PS zu Studienbeginn* zeigten gleichgerichtete Effekte. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes auszugehen. Die Subgruppenanalyse hinsichtlich des *EGFR-Mutationsstatus* ergab nicht gleichgerichtete Effekte. Daher kann eine Modifikation des Behandlungseffektes durch den *EGFR-Mutationsstatus* nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-130).

Objektive Ansprechrate

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt objektive Ansprechrate aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
Ethnie					
Asiatisch	124/181 (68,5)	11/35 (31,4)	6,99 (2,81; 17,42) p<0,001	2,37 (1,43; 3,93) p<0,001	0,44 (0,26; 0,61) p<0,001
Nicht asiatisch	55/95 (57,9)	5/11 (45,5)	2,00 (0,55; 7,24) p=0,289	1,33 (0,68; 2,59) p=0,409	0,16 (-0,15; 0,47) p=0,319
Region					
Asien	116/170 (68,2)	11/35 (31,4)	6,70 (2,70; 16,63) p<0,001	2,36 (1,42; 3,91) p<0,001	0,43 (0,25; 0,61) p<0,001
Europa/ Rest der Welt	63/107 (58,9)	5/11 (45,5)	2,07 (0,58; 7,43) p=0,264	1,35 (0,69; 2,62) p=0,382	0,17 (-0,14; 0,48) p=0,290
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)					

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate lagen in Bezug auf die Gesamtpopulation Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die *Ethnie* und durch die *Region* vor. Die Subgruppenanalyse hinsichtlich beider Parameter ergab nicht gleichgerichtete Effekte. Eine Modifikation des Behandlungseffektes durch die *Ethnie* und durch die *Region* kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-131).

Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
Alter					
<65 Jahre	156/169 (92,3)	28/39 (71,8)	6,28 (2,20; 17,90) p<0,001	1,33 (1,07; 1,64) p=0,009	0,24 (0,08; 0,40) p=0,004
≥65 Jahre	99/108 (91,7)	7/7 (100,0)	NC	0,93 (0,87; 1,00) p=0,047	-0,07 (-0,13; -0,00) p=0,037
Gehirnmetastasen zu Studienbeginn					
Ja	94/101 (93,1)	6/14 (42,9)	20,19 (4,97; 82,03) p<0,001	2,19 (1,19; 4,03) p=0,011	0,51 (0,25; 0,78) p<0,001
Nein	161/176 (91,5)	29/32 (90,6)	1,27 (0,31; 5,17) p=0,740	1,03 (0,89; 1,20) p=0,693	0,03 (-0,10; 0,16) p=0,678
EGFR-Mutationsstatus					
Exon 19 Del.	178/190 (93,7)	23/33 (69,7)	7,56 (2,63; 21,74) p<0,001	1,37 (1,08; 1,73) p=0,008	0,25 (0,09; 0,42) p=0,003
L858R	67/77 (87,0)	10/11 (90,9)	0,81 (0,09; 7,52) p=0,852	0,98 (0,79; 1,22) p=0,846	-0,02 (-0,22; 0,18) p=0,839
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, NC: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)					

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate lagen in Bezug auf die Gesamtpopulation Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das *Alter*, das Vorliegen von *Gehirnmetastasen zu Studienbeginn* und durch den *EGFR-Mutationsstatus* vor. Die Subgruppenanalyse hinsichtlich des *Alters* zeigte gleichgerichtete Effekte, sodass eine Modifikation des Behandlungseffektes nicht anzunehmen ist. Die Subgruppenanalysen zum potenziellen Einfluss von *Gehirnmetastasen zu Studienbeginn* und zum *EGFR-Mutationsstatus* ergaben nicht gleichgerichtete Effekte. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-132).

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt UE mit Schweregrad ≥ 3 aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt		
	n/N (%)	n/N (%)	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
<i>Alter</i>					
<65 Jahre	45/174 (25,9)	11/42 (26,2)	0,72 (0,31; 1,67) p=0,445	0,80 (0,43; 1,49) p=0,482	-0,05 (-0,21; 0,11) p=0,530
≥ 65 Jahre	38/113 (33,6)	7/9 (77,8)	0,12 (0,02; 0,61) p=0,011	0,43 (0,28; 0,65) p<0,001	-0,46 (-0,74; -0,19) p<0,001
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: relatives Risiko Datenschnitt: 01.05.2015 (AURAex, AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)					

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 lag in Bezug auf die Gesamtpopulation ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das *Alter* vor. Die Subgruppenanalyse ergab nicht gleichgerichtete Effekte. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-133).

EQ-5D Utility Index

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt EQ-5D Utility Index aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt
	N MW±StabW	N MW±StabW	MWD (95%-KI) p-Wert
<i>Geschlecht zu Woche 6</i>			
Männlich	36 0,85±0,15	16 0,83±0,25	0,052 (-0,058; 0,162) p=0,351
Weiblich	74 0,84±0,16	24 0,77±0,17	0,114 (0,025; 0,203) p=0,012
<i>Geschlecht zu Woche 12</i>			
Männlich	35 0,86±0,15	14 0,93±0,13	-0,047 (-0,161; 0,067) p=0,420
Weiblich	70 0,83±0,21	18 0,69±0,20	0,168 (0,071; 0,264) p<0,001
<i>Geschlecht zu Woche 18</i>			
Männlich	27 0,84±0,16	12 0,85±0,14	-0,014 (-0,135; 0,108) p=0,825
Weiblich	66 0,84±0,19	15 0,70±0,22	0,167 (0,065; 0,270) p=0,002
<i>WHO PS zu Studienbeginn zu Woche 6</i>			
0	48 0,90±0,11	15 0,81±0,27	0,096 (-0,015; 0,206) p=0,089
1	62 0,79±0,17	25 0,78±0,16	0,071 (-0,020; 0,162) p=0,126
<i>WHO PS zu Studienbeginn zu Woche 12</i>			
0	48 0,88±0,14	11 0,86±0,16	-0,007 (-0,128; 0,114) p=0,912
1	57 0,81±0,22	21 0,76±0,22	0,103 (0,007; 0,199) p=0,035
<i>Raucherstatus zu Woche 6</i>			
Nie	82 0,84±0,15	27 0,76±0,23	0,135 (0,049; 0,222) p=0,002

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt
	N MW±StabW	N MW±StabW	MWD (95%-KI) p-Wert
Jemals	28 0,85±0,16	13 0,87±0,13	-0,012 (-0,136; 0,112) p=0,851
Raucherstatus zu Woche 12			
Nie	76 0,83±0,20	21 0,75±0,21	0,113 (0,021; 0,205) p=0,016
Jemals	29 0,86±0,14	11 0,88±0,18	-0,011 (-0,140; 0,118) p=0,868
Raucherstatus zu Woche 18			
Nie	67 0,84±0,16	16 0,73±0,22	0,136 (0,035; 0,237) p=0,008
Jemals	26 0,82±0,22	11 0,83±0,16	-0,001 (-0,131; 0,129) p=0,988
EGFR-Mutationsstatus zu Woche 6			
Exon 19 Del.	75 0,85±0,16	27 0,80±0,16	0,092 (0,023; 0,161) p=0,010
L858R	31 0,81±0,14	11 0,80±0,31	0,050 (-0,060; 0,159) p=0,370
EGFR-Mutationsstatus zu Woche 12			
Exon 19 Del.	75 0,84±0,20	20 0,77±0,22	0,106 (0,021; 0,190) p=0,015
L858R	26 0,83±0,17	11 0,85±0,19	0,006 (-0,121; 0,133) p=0,930
EGFR-Mutationsstatus zu Woche 18			
Exon 19 Del.	67 0,86±0,15	16 0,81±0,15	0,053 (-0,036; 0,141) p=0,242
L858R	23 0,79±0,26	10 0,71±0,27	0,122 (-0,004; 0,247) p=0,057
KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, StabW: Standardabweichung Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)			

Für den Endpunkt EQ-5D Utility Index lagen in Bezug auf die Gesamtpopulation Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das *Geschlecht* (zu Woche 6, 12 und 18), den *WHO Performance Status* (zu Woche 6 und 12), den *Raucherstatus* (zu Woche 6, 12 und 18) sowie den *EGFR-Mutationsstatus* (zu Woche 6, 12 und 18) vor. Für alle Merkmale ergaben die Subgruppenanalysen nicht gleichgerichtete Effekte. Eine Modifikation des Behandlungseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden (Tabelle 4-134).

EQ-5D-VAS

Tabelle 4-135: Subgruppenergebnisse zu dem Endpunkt EQ-5D-VAS aus dem adjustierten Vergleich unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation

Subgruppe	Osimertinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt
	N MW±StabW	N MW±StabW	MWD (95%-KI) p-Wert
Geschlecht zu Woche 18			
Männlich	27 77,6±14,71	12 83,2±9,42	-0,9 (-10,9; 9,0) p=0,854
Weiblich	66 72,3±18,72	15 75,2±15,46	1,4 (-7,1; 10,0) p=0,739
EGFR-Mutationsstatus zu Woche 12			
Exon 19 Del.	75 77,3±16,12	19 74,3±16,94	6,3 (-1,3; 14,0) p=0,103
L858R	26 70,3±19,75	11 83,0±8,12	-6,8 (-18,1; 4,5) p=0,236
KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl Patienten in der Analyse, StabW: Standardabweichung Datenschnitt: 01.05.2015 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS Quelle: Bericht zum adjustierten Vergleich (42)			

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS lagen in Bezug auf die Gesamtpopulation Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das *Geschlecht* (zu Woche 18) und den *EGFR-Mutationsstatus* (zu Woche 12) vor. Die Subgruppenanalysen zeigten jeweils gleichgerichtete Effekte, sodass eine Modifikation des Behandlungseffektes nicht anzunehmen ist (Tabelle 4-135).

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) mit Osimertinib sind die Studien, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegen. In diesen einarmigen, multizentrischen und internationalen Phase II-Interventionsstudien wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erlitten haben und bei denen die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte, eingeschlossen. Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und im Vergleich zu Best Supportive Care (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten.

Der Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib beruhte auf einem historischen und auf einem adjustierten Vergleich. Für den historischen Vergleich wurden insbesondere Studien herangezogen, in denen die Sicherheit und Wirksamkeit verschiedener Chemotherapien bei Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfuhren, untersucht wurden. Ferner wurden im Rahmen des historischen Vergleiches auch vergleichende Analysen zu Best Supportive Care in dieser Krankheitskonstellation durchgeführt. Im adjustierten Vergleich wurden Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (D791LC00001), bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, gegenübergestellt. Diese Patienten erhielten neben Placebo eine zusätzliche Behandlung mit einer Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed).

Mortalität**Gesamtüberleben**

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Gesamtüberleben	Hazard Ratio (95%-KI); p-Wert
Historischer Vergleich	
AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien	0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651
Adjustierter Vergleich	
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, hist.: Historisch, KI: Konfidenzintervall, vs.: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Masuda 2015, Park 2015 und Wu 2010 herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen möglich. Daten zum Einfluss von Best Supportive Care auf das Gesamtüberleben lagen nicht vor.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Daten konnte bislang keine mediane Überlebenszeit in den beiden AURA-Studien bestimmt werden. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 bis 8,3 Monaten waren in der AURAex-Studie 13,9% und in der AURA2-Studie 11,4% der Patienten verstorben. Trotz der geringen Ereignisraten zeigen die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Vielzahl verschiedener Chemotherapien, dass die Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib von einem numerischen Überlebensvorteil profitierten (HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651). Im adjustierten Vergleich der Patienten aus der AURAex- und der AURA2-Studie zu den Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden für die Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654) und für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752) keine Unterschiede beobachtet (Tabelle 4-136).

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Tabelle 4-137: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben	Hazard Ratio (95%-KI); p-Wert
<i>Historischer Vergleich</i>	
AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien	0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012	0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001
<i>Adjustierter Vergleich</i>	
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001
2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, hist.: Historisch, KI: Konfidenzintervall, vs.: Versus	
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)	

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Halmos 2015, Masuda 2015, Park 2015, Tseng 2014 und LUX-Lung 1 (Miller 2012) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen und zu Best Supportive Care möglich.

Die Ergebnisse aus dem historischen Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Vielzahl verschiedener Chemotherapien zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001). Auch im Vergleich zu Patienten, die Best Supportive Care erhielten, war das progressionsfreie Überleben für Patienten aus den beiden AURA-Studien, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, ebenfalls statistisch signifikant verlängert (HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001). Im adjustierten Vergleich der Patienten aus der AURAex- und der AURA2-Studie zu den Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie konnte gleichsam ein signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Dieser Vorteil galt sowohl für die Patienten der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001) als auch für die Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001) (Tabelle 4-137).

Objektive Ansprechrates

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrates

Vergleich	Osimertinib	Komparator ^a	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
	n/N (%)	n/N ^b (%)			
Historischer Vergleich					
AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse (Chemotherapie)	263/398 (66,1)	22,7	6,652 (4,436; 9,976) p<0,001	2,917 (2,209; 3,853) p<0,001	0,434 (0,354; 0,515) p<0,001
AURApool (≥3L) vs. Miller 2012 (BSC)	180/274 (65,7)	1/34 (2,9)	63,191 (8,509; 469,272) p<0,001	22,336 (3,233; 154,317) p=0,002	0,628 (0,531; 0,724) p<0,001
Adjustierter Vergleich					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	179/277 (64,6)	16/46 (34,8)	4,76 (2,21; 10,26) p<0,001	2,04 (1,35; 3,08) p<0,001	0,36 (0,20; 0,52) p<0,001
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	61/89 (68,5)	16/46 (34,8)	5,58 (2,25; 13,85) p<0,001	2,12 (1,39; 3,24) p<0,001	0,39 (0,21; 0,56) p<0,001
<p>a: Chemotherapie oder Best Supportive Care (historischer Vergleich), Chemotherapie (adjustierter Vergleich)</p> <p>b: Absolute Zahlen wurden nur aufgeführt, wenn nur eine historische Vergleichsstudie in den entsprechenden Vergleich einbezogen wurde.</p> <p>2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus</p> <p>Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)</p>					

Für den Endpunkt objektive Ansprechrates wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Shukuya 2015, Tseng 2014, Wu 2010 und LUX-Lung 1 (Miller 2012) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen und zu Best Supportive Care möglich.

Im historischen Vergleich zeigte sich, dass Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger auf die Behandlung ansprachen (OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); p<0,001). Im Vergleich zu Best Supportive Care profitierten die Patienten, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, ebenfalls von einer signifikant erhöhten objektiven Ansprechrates (OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); p<0,001). Im adjustierten Vergleich der Patienten aus der AURAex- und der AURA2-Studie zu den Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie konnte gleichsam ein signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Dieser Vorteil galt sowohl für die gesamte Patientenpopulation (OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); $p < 0,001$) als auch für die Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); $p < 0,001$) (Tabelle 4-138).

Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate

Vergleich	Osimertinib	Chemo- therapie	OR (95%-KI) p-Wert	RR (95%-KI) p-Wert	RD (95%-KI) p-Wert
	n/N (%)	n/N ^a (%)			
Historischer Vergleich					
AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse (Chemotherapie)	362/368 (91,0)	65,6	5,300 (3,159; 8,891) p<0,001	1,389 (1,211; 1,593) p<0,001	0,255 (0,157; 0,352) p<0,001
Adjustierter Vergleich					
adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	255/277 (92,1)	35/46 (76,1)	4,39 (1,71; 11,28) p=0,002	1,24 (1,04; 1,47) p=0,015	0,18 (0,05; 0,31) p=0,008
adj. AURApool (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	83/89 (93,3)	35/46 (76,1)	5,55 (1,66; 18,58) p=0,005	1,27 (1,05; 1,53) p=0,012	0,20 (0,05; 0,35) p=0,009
a: Absolute Zahlen wurden nur aufgeführt, wenn nur eine historische Vergleichsstudie in den entsprechenden Vergleich einbezogen wurde.					
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus					
Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)					

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002), IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015), Goldberg 2013, Mariano 2014, Masuda 2015, Park 2015, Tseng 2014 herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu verschiedenen Chemotherapieregimen möglich.

Die Ergebnisse des historischen Vergleiches zeigten, dass die Behandlung mit Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie zu einer signifikant gesteigerten Krankheitskontrollrate führt (OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); $p < 0,001$). Im adjustierten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt Krankheitskontrollrate ein signifikanter Unterschied im Odds Ratio zugunsten von Osimertinib für die Patienten aus der Gesamtpopulation (OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); $p = 0,002$). Für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib beobachtet (OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); $p = 0,005$) (Tabelle 4-139).

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) herangezogen. Daten zum Einfluss einer Chemotherapie oder Best Supportive Care im vorliegenden Anwendungsgebiet lagen nicht vor. Daher wurden die Daten aus der AURAex- und der AURA2-Studie jeweils deskriptiv dargestellt. In beiden Studien wurde die Symptomatik mithilfe des validierten Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasst.

Es zeigte sich, dass in beiden Studien etwa 80% der Patienten bereits nach sechs Wochen von einer gleichbleibenden oder gar verbesserten Symptomatik berichteten. Dies traf insbesondere auf die Lungenkrebs-assoziierte Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen (in der Brust, in den Armen/Schultern, in anderen Körperteilen) zu. Eine vergleichbare Symptomkontrolle konnte in beiden Studien über einen Zeitraum von über einem halben Jahr beobachtet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Fragebogen EQ-5D zu Woche 6 und Woche 24

EQ-5D	EQ-5D-VAS MWD (95%-KI); p-Wert	EQ-5D-Utility Index MWD (95%-KI); p-Wert
Historischer Vergleich		
AURA2 (Gesamt) vs. IMPRESS	zu Woche 6: 5,80 (0,24; 11,36); p=0,041	Nicht zutreffend
	zu Woche 24: 7,90 (0,49; 15,31); p=0,037	
AURA2 (2L) vs. IMPRESS	zu Woche 6: 8,40 (0,38; 16,42); p=0,040	
	zu Woche 24: 14,10 (5,02; 23,18); p=0,002	
Adjustierter Vergleich		
adj. AURA2 (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M	zu Woche 6: 3,7 (-2,2; 9,6); p=0,215	zu Woche 6: 0,086 (0,026; 0,146); p=0,006
	zu Woche 24: -3,6 (-12,3; 5,2); p=0,421	zu Woche 24: 0,007 (-0,121; 0,135); p=0,917
adj. AURA2 (2L) vs. adj. IMPRESS T790M	zu Woche 6: 4,5 (-92,8; 101,8); p=0,926	zu Woche 6: 0,100 (0,003; 0,197); p=0,043
	zu Woche 24: -1,5 (-84,1; 81,1); p=0,971	zu Woche 24: 0,058 (0,026; 0,090); p<0,001
2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwert-differenz. VAS: Visuelle Analogskala, vs: Versus Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)		

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002) und IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu einer Chemotherapie möglich. Daten zur Lebensqualität von Patienten, die in der vorliegenden Krankheitskonstellation Best Supportive Care erhielten, lagen nicht vor.

In der AURAex- und AURA2-Studie wurde die Lebensqualität vor allem anhand des validierten Fragebogens QLQ-C30 erfasst. Da keine Vergleichsstudien identifiziert werden konnten, in denen die Lebensqualität mit diesem Fragebogen erhoben wurde, wurden die Ergebnisse zum QLQ-C30 deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse aus diesem Fragebogen belegen, dass mehr als 80% der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib von einer mindestens gleichbleibenden Lebensqualität profitierten. Bis zu 40% der Patienten berichteten nach sechs Wochen sogar von einer Verbesserung. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch über einen Zeitraum von mehr als einem halben Jahr erzielt, sodass die Behandlung mit Osimertinib nicht nur zu einer schnell einsetzenden sondern auch zu einer anhaltenden Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität führt.

In der AURA2-Studie wurde zusätzlich der generische Fragebogen EQ-5D eingesetzt. Dieser wurde auch in der IMPRESS-Studie verwendet, sodass ein Vergleich einer Behandlung mit Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie möglich war.

Im historischen Vergleich zeigte sich für die EQ-5D-VAS bereits zu Woche 6 und auch noch zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Dieser Unterschied war sowohl für die Patienten aus der Gesamtpopulation (MWD (95%-KI): Woche 6: 5,80 (0,24; 11,36); $p=0,041$; Woche 24: 7,90 (0,49; 15,31); $p=0,037$) als auch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte (MWD (95%-KI): Woche 6: 8,40 (0,38; 16,42); $p=0,040$; Woche 24: 14,10 (5,02; 23,18); $p=0,002$) zu beobachten.

Im adjustierten Vergleich wurden hinsichtlich der EQ-5D-VAS keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Es zeigten sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede im EQ-5D-Utility Index zugunsten von Osimertinib zu Woche 6, 12 und 18 (Gesamtpopulation) bzw. zu Woche 6, 12 und 24 (Zweitlinienkohorte) (Tabelle 4-140).

Sicherheit***Unerwünschte Ereignisse***

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Kategorie	Historischer Vergleich AURApool (Gesamt) vs. IMPRESS			Adjustierter Vergleich adj. AURApool (Gesamt) vs. adj. IMPRESS T790M		
	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert	OR (95%-KI); p-Wert	RR (95%-KI); p-Wert	RD (95%-KI); p-Wert
Unerwünschte Ereignisse	0,617 (0,133; 2,852) p=0,536	0,991 (0,965; 1,017) p=0,482	-0,009 (-0,040; 0,021) p=0,557	0,61 (0,06; 6,23) p=0,676	0,99 (0,94; 1,03) p=0,621	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,626
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,940 (0,581; 1,522) p=0,801	0,952 (0,651; 1,393) p=0,800	-0,010 (-0,095; 0,075) p=0,814	0,80 (0,33; 1,95) p=0,621	0,83 (0,41; 1,70) p=0,613	NC
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	0,543 (0,267; 1,104) p=0,092	0,568 (0,296; 1,090) p=0,089	-0,043 (-0,103; 0,018) p=0,168	0,56 (0,13; 2,33) p=0,423	0,58 (0,15; 2,20) p=0,425	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3	0,584 (0,389; 0,877) p=0,009	0,707 (0,550; 0,908) p=0,007	-0,122 (-0,222; -0,022) p=0,017	0,49 (0,24; 1,01) p=0,054	0,60 (0,39; 0,94) p=0,024	-0,14 (-0,29; 0,02) p=0,079

adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, KI: Konfidenzintervall, NC: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, vs.: Versus

Quelle: Bericht zum historischen Vergleich und zum adjustierten Vergleich (41, 42)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden Daten aus den Studien AURAex (D5160C00001, Ph II), AURA2 (D5160C00002) und IMPRESS (D791LC00001, Soria 2015) herangezogen. Somit war ein Vergleich von Osimertinib zu einer Chemotherapie möglich. Bedingt durch die unterschiedlichen Zeiträume, über die unerwünschte Ereignisse in den beiden AURA-Studien im Vergleich zur IMPRESS-Studie erfasst wurden, ist insbesondere der historische Vergleich zuungunsten von Osimertinib verzerrt.

Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei Patienten, die in der vorliegenden Krankheitskonstellation Best Supportive Care erhielten, lagen nicht vor.

Hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlitten, zeigten sich im historischen Vergleich keine Unterschiede. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie etwa halb so groß. Demgemäß wurde im historischen Vergleich sowohl für die Gesamtpatientenpopulation als auch für die Zweitlinienkohorte ein numerischer Vorteil beobachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib wurde für den

Anteil der Patienten aus der Gesamtpopulation, die ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 erfuhren, ermittelt (OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); $p=0,009$) (Tabelle 4-141). Eine statistisch signifikant niedrigere Rate an unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurde auch für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte beobachtet (OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); $p<0,001$) (Tabelle 4-122).

Auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$) wurden im historischen Vergleich für die Patienten aus der Gesamtpopulation und aus der Zweitlinienkohorte unter der Behandlung mit Osimertinib signifikant (mindestens $p<0,05$) verringerte Ereignisraten für *Übelkeit, Erbrechen, verminderten Appetit, Verstopfung, Asthenie, Fieber* sowie *Anämie, Leukopenie* und *Erbrechen* beobachtet. Hingegen traten im Vergleich zu einer Chemotherapie *Diarrhö, Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz, Paronychie* und *Stomatitis* unter einer Therapie mit Osimertinib signifikant (mindestens $p<0,05$) häufiger auf (Tabelle 4-123, Tabelle 4-124).

Im adjustierten Vergleich zeigte sich für die Patienten aus der Gesamtpopulation ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib in Bezug auf die Rate an unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 (OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); $p=0,054$) (Tabelle 4-141). Für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte wurde für diese Kategorie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib beobachtet (OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); $p=0,004$) (Tabelle 4-125). Auch für die Zeit bis zum Auftreten eines derartigen unerwünschten Ereignisses wurde sowohl für die Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); $p=0,0065$) als auch für die Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); $p=0,0004$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib ermittelt.

Auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$) wurden im adjustierten Vergleich statistisch signifikante (mindestens $p<0,05$) Unterschiede zugunsten von Osimertinib für *Neutropenie* und *verringerte Neutrophilenanzahl* beobachtet.

Subgruppenanalysen

In diesem Modul wurden sowohl deskriptive Subgruppendaten aus der AURAex- und AURA2-Studie als auch vergleichende Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich vorgelegt.

In der AURAex- und AURA2-Studie lag die objektive Ansprechrate über alle untersuchten Subgruppen hinweg zwischen 58,9% und 71,4%. Einzelne Unterschiede wurden vor allem für die Subgruppen *EGFR-Mutationsstatus* (Exon 19 Del. vs. L858R) und *Ethnie* (asiatisch vs. nicht asiatisch) beobachtet. Die objektive Ansprechrate war für Patienten mit Exon 19 Del. und für asiatische Patienten jeweils höher. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit, sofern sie in den einzelnen Subgruppen auf Basis des Datenschnittes vom 01.05.2015 bereits bestimmt werden konnte, lag über beide Studien hinweg subgruppenübergreifend bei 7,2 bis 9,7 Monaten. Ein potenziell relevanter Unterschied wurde lediglich für die Subgruppe

Gehirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein) zugunsten von Patienten, die zu Studienbeginn keine Gehirnmetastasen aufwiesen, beobachtet.

Die Subgruppenanalysen aus dem adjustierten Vergleich zeigten, dass eine Modifikation des Behandlungseffektes insbesondere durch den *EGFR-Mutationsstatus* (Exon 19 Del. vs. L858R) sowie durch die *Ethnie* (Asiatisch vs. nicht asiatisch) und die *Region* (Asien vs. Europa/Rest der Welt) nicht ausgeschlossen werden kann. Auch ein potenzieller Einfluss des *Geschlechtes* (männlich vs. weiblich), des *Alters* (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) und des *WHO Performance Status* (0 vs. 1) der Patienten sowie des Vorliegens von *Gehirnmetastasen zu Studienbeginn* (ja vs. nein) kann nicht ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl der Patienten in den einzelnen Subgruppen gering ist. Ferner stellen die gezeigten Post-hoc-Subgruppenanalysen keine formale Überprüfung einer These dar und sind somit grundsätzlich mit einer methodischen Unsicherheit behaftet.

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.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care; siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) beruht auf einem historischen Vergleich und auf einem adjustierten Vergleich, da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorlagen.

Die Grundlage der Vergleiche bilden die in Tabelle 4-56 genannten Studien. Gemäß § 11 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA handelt es sich bei den beiden pivotalen einarmigen Interventionsstudien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) um Studien des Evidenzlevels IV. Die randomisierten kontrollierten Studien IMPRESS (D791LC00001), LUX-Lung 1 und die Studie von Halmos et al. können dem Evidenzlevel Ib zugeordnet werden. Retrospektive Studien werden dem Evidenzlevel III zugeordnet (Tabelle 4-142).

Tabelle 4-142: Evidenzlevel der diesem Nutzendossier zugrunde liegenden Studien

Studie	Studientyp/Studiendesign	Evidenzlevel ^a
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
AURAex (D5160C00001, Ph II)	Einarmige Interventionsstudie	IV
AURA2 (D5160C00002)	Einarmige Interventionsstudie	IV
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>		
IMPRESS (D791LC00001, Soria et al. 2015)	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	Ib
Goldberg et al. 2013	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Halmos et al. 2015	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	Ib
Mariano et al. 2014	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Masuda et al. 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Park et al. 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Shukuya et al. 2015	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Tseng et al. 2014	Retrospektive Beobachtungsstudie	III
Wu et al. 2010	Retrospektive Beobachtungsstudie	III

Studie	Studientyp/Studiendesign	Evidenzlevel ^a
Best Supportive Care		
LUX-Lung 1 (Miller et al. 2012, Hirsh et al. 2013)	Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie	Ib
a: Die Einstufung der Studien erfolgte gemäß § 11 des 2.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA.		

Studienqualität

AURAex und AURA2

Die Phase II-Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) sind einarmige multizentrische Interventionsstudien, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erlitten und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, untersuchen.

Beide Studien wurden entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in den Studien wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert. Ferner wurden Audits und eine Inspektion durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee. Zusätzlich waren ein Safety Review Komitee sowie ein externes Steering Komitee eingebunden, um Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen und AstraZeneca bei der Studiendurchführung zu beraten.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt. Aus den Studiendokumenten gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Zu allen im SAP und Studienprotokoll a priori geplanten Analysen wurden in den Studienberichten Ergebnisse entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt präsentiert. Auch sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Die Studien AURAex und AURA2 sind in Bezug auf das Design und die Methodik sehr ähnlich (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1), so dass die Daten der Einzelstudien zusätzlich zu einem gemeinsamen Datensatz (AURApool) aggregiert werden konnten. In die Studien wurden Patienten mit einer vorherigen EGFR TKI-Therapie eingeschlossen, von denen ein Teil zusätzlich noch eine oder mehrere Chemotherapien oder andere Therapieoptionen erhalten hat. Die Datenauswertung erfolgte abschließend basierend auf beiden Einzelstudien und auf dem aggregierten Datensatz sowohl für die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) als auch nach Therapielinien stratifiziert (2L, \geq 3L). Insgesamt ergaben sich daraus neun verschiedene Patientenkollektive (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), für die aussagekräftige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen (Tabelle 4-63). Somit weisen beide Studien eine hohe interne Validität auf.

IMPRESS (Soria 2015)

Die IMPRESS-Studie (D791LC00001) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde und multizentrische Phase III-Interventionsstudie. Das Ziel der IMPRESS-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation zu untersuchen. Die Patienten mussten auf eine vorherige Therapie mit Gefitinib zunächst angesprochen haben, im weiteren Therapieverlauf jedoch eine Krankheitsprogression erfahren haben. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten, als auch der Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Studie war randomisiert, und die Behandlungsarme hinsichtlich der Baseline-Charakteristika gleich. Aus den Studiendokumenten und der Vollpublikation gingen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hervor. Die Ergebnisse der IMPRESS-Studie haben insgesamt eine hohe Aussagekraft (15, 33-35).

Halmos 2015

Die Studie von Halmos et al. ist eine randomisierte, kontrollierte Phase II-Interventionsstudie. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Erlotinib in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die zunächst auf eine vorherige Behandlung mit Erlotinib ansprachen, im weiteren Verlauf jedoch einen Progress erlitten, untersucht. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde auf Studien- und jeweils auf Endpunktebene als hoch eingestuft, da in der vorliegenden Vollpublikation keine klaren Angaben zur Verblindung der Patienten, der Prüfarzte oder der Endpunkterheber gemacht wurden. Ferner konnte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt. Die Ergebnisse der Studie von Halmos et al. haben eine mäßige Aussagekraft (38).

LUX-Lung 1 (Miller 2012, Hirsh 2013)

Die LUX-Lung 1-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde und multizentrische Phase IIb/III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Afatinib und BSC im Vergleich zu BSC alleine bei Chemotherapie-erfahrenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die unter einer vorherigen Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erlitten, untersucht. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft. In beiden Vollpublikationen wurden wesentliche methodische Aspekte ausführlich beschrieben. Die Datenpräsentation war transparent und über beide Publikationen hinweg konsistent. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit der Daten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse der LUX-Lung 1-Studie haben insgesamt eine hohe Aussagekraft (36, 37).

Retrospektive Beobachtungsstudien

Die diesem Dossier zugrunde liegenden retrospektiven Studien untersuchen die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter einer vorherigen Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben. Das Verzerrungspotenzial dieser Studien wurde weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt. Trotz der fehlenden Randomisierung war eine Vergleichbarkeit der Gruppen hinsichtlich demografischer Aspekte und wesentlicher Krankheitscharakteristika gegeben (Tabelle 4-60). Da retrospektive Beobachtungsstudien oftmals auf Ergebnissen aus dem klinischen Alltag beruhen, kann von einer generell hohen externen Validität der Studien ausgegangen werden. Die Aussagekraft der retrospektiven Vergleichsstudien muss formal als niedrig angesehen werden (11-14, 16, 17, 45).

Validität der Endpunkte

In diesem Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und kann daher auch bei fehlender Verblindung objektiv gemessen werden. Die Aussagekraft des Endpunktes Gesamtüberleben wurde auch in den RCT, die für dieses Dossier herangezogen wurden, nicht durch ein mögliches Cross-Over in einen anderen Studienarm beeinflusst. Studienübergreifend weisen die Daten zum Gesamtüberleben eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate basierten in allen Studien auf der objektiven Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee oder den Prüfarzt bzw. Radiologen. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte dabei mittels RECIST-Kriterien (Versionen 1.1 und 1.0), sodass die Daten zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die RECIST-Kriterien sind für einarmige Studien restriktiver, da in diesen eine Bestätigung des Tumoransprechens gefordert wird (78, 81). Ein Vergleich des RECIST-basierten Tumoransprechens aus einarmigen Studien mit Daten aus randomisierten kontrollierten Studien ist daher als konservativ zu betrachten.

Zur Erfassung krankheits- und therapiebedingter Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D verwendet. Diese sind für das vorliegende Anwendungsgebiet validiert.

Zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Osimertinib im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib betrug in der AURAex-Studie 249,6 Tage und in der AURA2-Studie 225,2 Tage. Im Anschluss an die Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung von 28 Tagen. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie war mit 161,5 Tagen deutlich kürzer. Innerhalb dieses Zeitraumes betrug die mediane Dauer, über die die Patienten in diesem Behandlungsarm eine Chemotherapie

(Cisplatin+Pemetrexed) zusätzlich zu Placebo erhielten, 122 Tage. Die Nachbeobachtungszeit in der IMPRESS-Studie betrug 30 Tage. Inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungszeit war der Zeitraum, in dem unerwünschte Ereignisse in den beiden AURA-Studien erfasst wurden, somit deutlich länger als in der IMPRESS-Studie. Ein Vergleich naiver Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) ist in der vorliegenden Datenkonstellation akzeptabel und zuungunsten von Osimertinib verzerrt. Ferner zeigen die vorgelegten Ergebnisse zum zeitlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich eindeutig, dass vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere alle onkologischen Patienten unabhängig von der Behandlung bereits kurz nach Behandlungsbeginn ein erstes unerwünschtes Ereignis erfahren.

Aussagekraft der vorgelegten Vergleiche

Gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenV soll die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff auf der Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung, der behördlich genehmigten Produktinformationen und den Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden sowie der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgen. Dabei sind bei der erstmaligen Bewertung zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen (46). Die beiden einarmigen Studien AURA (D5160C00001, Phase I und II (AURAex)) und AURA2 (D5160C00002) bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib. Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Osimertinib liegen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit keine Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Für diesen Fall sieht § 5 Abs. 3 AM-NutzenV vor, dass Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind (46). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erlitten haben und bei denen eine T790M-Mutation, die mit einer erworbenen TKI-Resistenz assoziiert ist, bestätigt wurde, beruht daher auf indirekten Vergleichen.

Die Ergebnissicherheit nicht adjustierter (historischer) Vergleiche gilt generell als gering. In diesem Dossier wurden deshalb wichtige potentielle Unsicherheitsaspekte adressiert, um die Aussagekraft des historischen Vergleiches deutlich zu erhöhen. Die Ergebnisse zu Osimertinib wurden insgesamt für neun Patientenkollektive präsentiert. Die systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche lieferten überdies eine Vielzahl aktueller Vergleichsstudien, in denen sowohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Chemotherapien als auch der therapeutische Stellenwert von Best Supportive Care bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach einer EGFR TKI-Behandlung untersucht wurden. Somit basieren die vorgelegten historischen Vergleiche auf einer breiten Datenbasis und weisen zugleich eine hohe externe Validität auf. Durch die große Anzahl an Vergleichsstudien war es möglich, Osimertinib mit verschiedenen Chemotherapieregimen zu vergleichen, die im deutschen Versorgungskontext einen hohen Stellenwert besitzen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Basierend auf den untersuchten Patientenpopulationen und den verwendeten Chemotherapien in den Vergleichsstudien konnten verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden (Abschnitt 4.2.5.4).

Diese lieferten im Vergleich zu den Hauptanalysen ähnliche Ergebnisse und bestätigen diese daher. Abschließend ist AstraZeneca der Ansicht, dass der vorgelegte historische Vergleich, dessen Methodik in Abschnitt 4.2.5.6 und in einem separaten Bericht detailliert beschrieben wurde (41), geeignet ist, um **Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** generieren zu können.

Um einer fehlenden Randomisierung Rechnung zu tragen, können Ergebnisse, die für vergleichende Analysen herangezogen werden, anhand von potenziellen Störgrößen (z.B. prognostische Faktoren) adjustiert werden, sofern patientenindividuelle Daten vorliegen. Bei einem klassischen historischen Vergleich wird dies in der Regel mangels patientenindividueller Daten nicht gemacht. Daher ist die Aussagekraft adjustierter Vergleiche gegenüber historischen Vergleichen insgesamt höher. AstraZeneca ist Sponsor sowohl der AURAex- und AURA2-Studie als auch der IMPRESS-Studie, sodass geeignete patientenindividuelle Daten zur Durchführung eines adjustierten Vergleichs vorlagen. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde ein derartiger Vergleich durchgeführt und wird für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Methodik dieses adjustierten Vergleiches wurde ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.6 und in einem separaten Bericht umfassend beschrieben (42). Aus Sicht von AstraZeneca können auf Basis dieses adjustierten Vergleiches **Hinweise auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Fazit

In der Gesamtschau aller Studien, der verwendeten Endpunkte und der vorgelegten Vergleiche sind die Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten zu können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Jahr 2013 starben in Deutschland etwa 45.000 Patienten an einem Lungenkarzinom. In Bezug auf alle krebsbedingten Todesfälle entspricht das einem Anteil von mehr als 20% (1, 133). Damit stellt Lungenkrebs in Deutschland ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach Diagnose eines Lungenkarzinoms sehr niedrig und liegt für Männer bei 16% und für Frauen bei 21% (2). Bei den meisten Patienten wird Lungenkrebs erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, was mit einer sehr schlechten Prognose für die Patienten verbunden ist. Die Betroffenen leiden zu diesem Zeitpunkt bereits insbesondere an starkem Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Brustschmerzen (3). Die Symptomatik wird entscheidend durch die Größe des Tumors und Ausbreitungsgrad in der Lunge und anderen Organen bestimmt (134). Die Patienten sind in ihrem alltäglichen Leben aufgrund der Krankheitssymptome und der körperlichen Belastungen stark eingeschränkt (82, 135). Zudem verursacht der psychologische Stress infolge der lebensbedrohlichen Erkrankung Angst, Unsicherheit und Depressionen sowohl bei den Patienten selber als auch bei den Angehörigen.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen eine Therapie mit den EGFR TKI Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib erhalten (6-8). Eine Meta-Analyse hat gezeigt, dass diese Substanzen im Hinblick auf die Ansprechraten eine untereinander vergleichbare Wirksamkeit besitzen. Etwa 60 bis 70% der Behandelten sprechen auf eine EGFR TKI-Behandlung an (9, 136). Jedoch kommt es bei den meisten Patienten bedingt durch eine erworbene EGFR TKI-Resistenz nach ca. 9 bis 14 Monaten zu einer Krankheitsprogression (9, 75, 137-139), die bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einer erworbenen T790M-Resistenzmutation assoziiert ist (10). Für diese Krankheitssituation existieren derzeit keine konkreten und gezielten Therapieempfehlungen. Stattdessen wird empfohlen, Patienten in klinische Studien mit einem TKI der dritten Generation einzuschließen (6). Ansonsten richtet sich die weitere Behandlung in dieser Krankheitssituation nach dem Allgemeinzustand, den Symptomen und dem generellen Erkrankungszustand des Patienten sowie seinen Therapiewünschen.

In der Praxis werden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erlitten haben und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, derzeit mangels zielgerichteter Therapieoptionen zumeist mit einer Chemotherapie (Kombinationschemotherapie oder Monotherapie) behandelt. Der Therapieerfolg einer nachfolgenden Chemotherapie ist jedoch als äußerst gering einzustufen, da in Studien zur Wirksamkeit einer Chemotherapie nach Versagen einer TKI-Behandlung in der zweiten oder späteren Therapielinie objektive Ansprechraten von 7 bis 34% berichtet wurden (11-17, 36, 37, 45). Für Patienten, die sich bereits in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien befinden und die beispielsweise aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes Best Supportive Care erhielten, liegt die objektive Ansprechraten sogar nur bei unter 3% (37). Praktisch ist es daher mit einer nachfolgenden Chemotherapie nicht möglich, das Tumorwachstum und die weitere Ausbreitung und somit das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder zu verringern. Es besteht zudem keine Möglichkeit, die belastenden krankheitsbedingten Symptome wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Brustschmerzen effektiv zu kontrollieren, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinflusst wird (135). Nicht zuletzt verursacht eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, periphere Neuropathien und hämatologische Zytopenien (20-30). Derartige Nebenwirkungen können diese schwer erkrankten Patienten in ihrem Alltag zusätzlich einschränken (140).

Neben den Aspekten zur Wirksamkeit und Sicherheit, erfolgt die Gabe einer Chemotherapie in der Praxis und Klinik. Für die betroffenen Patienten bedeutet dies, dass sie alle zwei bis drei Wochen in die Praxis/Klinik kommen und über mehrere Stunden Infusionen erhalten. Für viele Patienten stellt dies eine Belastung dar. Eine Einnahme einer oralen Therapie im häuslichen Kontext bietet auch unter diesem Aspekt eine Erleichterung für Patienten.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib aus den pivotalen einarmigen Interventionsstudien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) waren aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörden hinreichend überzeugend, um Osimertinib am

02.02.2016 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. Unter Berücksichtigung bisher publizierter Daten zur Wirksamkeit anderer Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet stuft die European Medicines Agency (EMA) insbesondere die Daten zum Tumoransprechen unter einer Osimertinib-Therapie als deutlich überlegen und somit klinisch bedeutsam ein (39). Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten vorlegt. Ferner erhielt Osimertinib in den USA einen „break through“-Status durch die Federal Drug Agency und wurde dort ebenfalls im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens am 13.11.2015 für den US-amerikanischen Markt zugelassen. In der US-amerikanischen Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit NSCLC wird bereits eine Osimertinib-Therapie bei Progression nach einer vorangegangenen EGFR TKI-Therapie empfohlen (40). Mit Osimertinib steht für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation nun erstmalig auch in Deutschland eine zielgerichtete, effektive und zugleich gut verträgliche orale Therapieoption zur Verfügung.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib werden derzeit im Rahmen von konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studien (z.B. AURA3 (D5160C00003)) weiterhin untersucht. Der primäre Endpunkt der AURA3-Studie, in der Osimertinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie bei EGFR TKI vorbehandelten Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC verglichen wird, ist der ereignisgesteuerte Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die ersten Ergebnisse aus der AURA3-Studie werden gegen Ende 2016 erwartet, und AstraZeneca würde diese so zeitnah wie möglich für eine erneute Nutzenbewertung einreichen, um den im vorliegenden Dossier gezeigten Zusatznutzen mit den Daten aus einer direkt vergleichenden Studie zu bestätigen. Da zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch keine Ergebnisse der AURA3-Studie verfügbar sind, erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zu den vom G-BA benannten zVT, zusätzlich zu den deskriptiven Auswertungen, auf Basis eines historischen Vergleichs und eines adjustierten Vergleichs. Für diese Vergleiche wurden Ergebnisse klinischer Studien in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenübergestellt. Diese Nutzendimensionen wurden in diesem Dossier anhand der in Abschnitt 4.2.5.2 genannten Endpunkte weiter operationalisiert.

Der Nachweis einer erworbenen T790M-Resistenzmutation hatte bislang für eine therapeutische Entscheidung keine Relevanz. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in der Vergangenheit viele Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Progression erfahren haben, unabhängig vom T790M-Mutationsstatus nachfolgend eine Chemotherapie oder, wenn diese nicht mehr infrage kam, Best Supportive Care erhalten haben. Demgemäß wurden mithilfe der bibliografischen Literaturrecherchen sowie Studienregistersuchen keine Vergleichsstudien identifiziert, in denen explizit Patienten mit NSCLC und nachgewiesener T790M-Mutation eingeschlossen wurden. Der in diesem Modul vorgelegte historische Vergleich beruht deshalb auf Daten zu Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfuhren (37). Da in dieser Krankheitssituation bei etwa 50 bis 60% der Patienten die T790M-Mutation nachgewiesen werden kann (10), ist anzunehmen, dass auch ein großer Teil der Patienten in den Vergleichsstudien an einem T790M-mutations-positiven Lungenkarzinom litt.

In dem adjustierten Vergleich wurden Patienten der AURA-Studien Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie gegenübergestellt. Diese erhielten nach Versagen einer Gefitinib-Erstlinientherapie neben Placebo zusätzlich eine platinhaltige Chemotherapie (Cisplatin und Pemetrexed). Untersuchungen verschiedener Biomarker einschließlich der T790M-Mutation waren ein exploratives Studienziel der IMPRESS-Studie, sodass der T790M-Mutationsstatus nach Progression der Gefitinib-Erstlinientherapie für die Mehrheit der Studienteilnehmer untersucht werden konnte. Somit bestehen die im adjustierten Vergleich gegenübergestellten Patientenpopulationen aus EGFR TKI-vorbehandelten progressierenden Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation. Um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, wurde für potenziell prognostisch relevante Patientencharakteristika im Rahmen eines Propensity Score-basierten statistischen Verfahrens adjustiert (42). Bei der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wird der adjustierte Vergleich insgesamt stärker gewichtet als der historische Vergleich.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Nutzendimension Mortalität wurde anhand des Endpunktes Gesamtüberleben operationalisiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache.

Tabelle 4-143: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
Gesamtüberleben	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0 2L: HR (95%-KI): 0,531 (0,279; 1,010); p=0,0535 mOS: Osimertinib: NC; CT: 18,0	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
	<u>Adjustierter Vergleich: (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654 mOS: Osimertinib: NC; CT: 21,7 adj. 2L: HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752 mOS: Osimertinib: NC; CT: 21,7	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
<i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CT: Chemotherapie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mOS: Medianes Gesamtüberleben, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die Ergebnisse aus den AURA-Studien beruhen auf dem Datenschnitt vom 01.05.2015. Bis zu diesem Zeitpunkt und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 bis 8,3 Monaten waren in der AURAex-Studie 13,9% und in der AURA2-Studie 11,4% der Patienten verstorben. In Bezug auf alle Patienten (AURApool) entspricht das einem Anteil von 12,7%. Eine Aussage über die mediane Überlebenszeit unter der Behandlung mit Osimertinib ist daher bislang nicht möglich.

In den Vergleichsstudien wurde für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, eine mediane Überlebenszeit von 11,0 bis 24,5 Monaten berichtet (13, 17, 45). Über alle Vergleichsstudien hinweg betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 18,0 Monate. Im Vergleich zu den identifizierten historischen Studien wurde ein numerischer Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie beobachtet (HR (95%-KI): 0,632 (0,388; 1,029); p=0,0651) (41). Auf Basis des adjustierten Vergleiches zu den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (mOS: 21,7 Monate) konnte noch kein Unterschied für die Patienten aus der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 1,022 (0,387; 2,696); p=0,9654) und für die Patienten der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 1,188 (0,361; 3,913); p=0,7752) beobachtet werden (42).

In der Zusammenschau der Ergebnisse aus beiden Vergleichen ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Tabelle 4-143).

Dieser ist insbesondere dadurch begründet, dass trotz der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von 7 bis 8,3 Monaten in den AURA-Studien und der noch nicht erreichten medianen Überlebenszeit bereits Vorteile zugunsten von Osimertinib zu erkennen sind.

Ausmaß des Zusatznutzens für die Nutzendimension Mortalität

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lassen sich die beobachteten Effekte als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch die bereits zum jetzigen Zeitpunkt erkennbare Verlängerung der Überlebensdauer beziffern. Das Ausmaß dieses Effektes kann jedoch derzeit nicht abschließend eingeschätzt werden. Damit ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (Tabelle 4-149).

Morbidität

Die Nutzendimension Morbidität wurde anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und Symptomatik operationalisiert.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit vom Behandlungsbeginn bis zu einer bestätigten Progression gemäß der RECIST-Kriterien oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen (falls vor einer Progression eingetreten).

Tabelle 4-144: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
Progressionsfreies Überleben	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 4,7 2L: HR (95%-KI): 0,362 (0,207; 0,631); p=0,0003 mPFS: Osimertinib: 8,3; CT: 4,7 <u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: NC, BSC: 0,9	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,7; CT: 5,3 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 9,2; CT: 5,3	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>≥3L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, ≥3L : Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, CT: Chemotherapie, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Bis zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes (01.05.2015) wurde in der AURAex-Studie noch kein medianes progressionsfreies Überleben aufgrund einer zu geringen Ereignisrate erreicht. Für die jeweilige Gesamtpopulation betrug die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der AURA2-Studie 8,6 Monate und in der aggregierten Auswertung (AURApool) 9,7 Monate.

Für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde in den identifizierten Vergleichsstudien ein deutlich kürzeres medianes progressionsfreies Überleben von 1,6 bis 6,0 Monaten berichtet (11, 13, 16, 36-38, 45). Über alle Vergleichsstudien hinweg betrug das mediane progressionsfreie Überleben 4,7 Monate. In der Hauptanalyse des historischen Vergleiches (AURApool (Gesamt) vs. alle hist. Studien) zeigte sich für das Hazard Ratio eine hohe statistische Signifikanz zugunsten von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie (HR (95%-KI): 0,348 (0,212; 0,573); p<0,0001) (41). Im adjustierten Vergleich zu den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (mPFS: 5,3 Monate) wurde gleichsam ein statistisch hoch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib sowohl für die Patienten der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,280 (0,185; 0,422); p<0,0001) als auch für die Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,274 (0,165; 0,454); p<0,0001) beobachtet (42).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug für Patienten, die keine systemische Krebstherapie sondern Best Supportive Care in der dritten oder späteren Therapielinie erhielten, nur 0,9 Monate (37). Im historischen Vergleich zu den Patienten der AURA-Studien, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, wurde ein statistisch hoch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib gegenüber Best Supportive Care ermittelt (HR (95%-KI): 0,147 (0,095; 0,226); p<0,0001) (41).

Für den einzelnen Patienten ist ein verlängertes progressionsfreies Überleben von immenser Bedeutung, da das Fortschreiten der Erkrankung eine erneute Therapie, meist eine Chemotherapie, notwendig macht, welche für den Patienten häufig mit belastenden Nebenwirkungen verbunden ist (20-30). Die in diesem Dossier vorgelegten Assoziationsanalysen für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigen eindeutig, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten aus den Studien AURAex und AURA2 mit einem deutlich erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden ist. In der aggregierten Patientenpopulation (AURApool) war das Sterberisiko nach einem Progress 15-fach erhöht. Auch unter zusätzlicher Berücksichtigung der Relevanz der progressionsfreien Zeit, die aus einer deutschen Patientenpräferenzstudie eindeutig hervorgeht (49), wird deutlich, dass das progressionsfreie Überleben ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben lässt sich aus den vorgelegten Vergleichen **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-144). Ein erheblicher Zusatznutzen ergäbe sich darüber hinaus auch aus den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens (53).

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt objektive Ansprechrate war der primäre Endpunkt in beiden pivotalen Studien und war definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Tumoransprechen (gemäß RECIST-Kriterien).

Tabelle 4-145: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt objektive Ansprechrate

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); p<0,001 2L : OR (95%-KI): 6,613 (3,799; 11,511); p<0,001 <u>Historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); p<0,001 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); p<0,001 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); p<0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>≥3L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate (siehe unten) ist von immenser Bedeutung für Patienten. Eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursachen eine Vielzahl von Krankheitssymptomen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. Die Bedeutung des Tumoransprechens aus Patientensicht wurde beispielsweise in einer Studie von Cella et al. aus dem Jahr 2005 deutlich. In dieser Studie mit 216 Patienten, die mit dem EGFR TKI Gefitinib behandelt wurden, korrelierte eine Verbesserung der Symptome mit der objektiven Tumorantwort (54). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (55).

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 01.05.2015 wurden in der AURAex- und AURA2-Studie unter der Therapie mit Osimertinib insgesamt sehr hohe Tumoransprechraten von 61 bis 73% beobachtet. In Bezug auf die aggregierte Auswertung beider Studien (AURApool) betrug die objektive Ansprechrate für die Gesamtpopulation 66%.

Im Gegensatz zu diesen außergewöhnlich hohen objektiven Ansprechraten wurden in den identifizierten Vergleichsstudien deutlich niedrigerer Raten von etwa 7 bis 34% für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, berichtet (11-17, 36, 37, 45). Im historischen Vergleich einer Therapie mit Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie (AURApool (Gesamt) vs. Meta-Analyse) ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 6,652 (4,436; 9,976); $p < 0,001$) (41). Im adjustierten Vergleich zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib, sowohl für die Patienten der Gesamtpopulation (OR (95%-KI): 4,76 (2,21; 10,26); $p < 0,001$) als auch für die Zweitlinienkohorte (OR (95%-KI): 5,58 (2,25; 13,85); $p < 0,001$) (42).

In der LUX-Lung 1-Studie konnte für Chemotherapie-erfahrene Patienten, die anstelle einer weiteren Chemotherapie Best Supportive Care erhielten, eine objektive Ansprechrate von knapp 3% ermittelt werden (37). Auch hier zeigte sich im historischen Vergleich zu der objektiven Ansprechrate, die bei Patienten unter Behandlung mit Osimertinib in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien beobachtet wurde (AURApool (≥3L) vs. Miller 2012), ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 63,191 (8,509; 469,272); $p < 0,001$) (41).

Aus den dargestellten Vergleichen ergibt sich für den Endpunkt objektive Ansprechrates **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (Tabelle 4-145). Im Einklang mit den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechen die beobachteten Effekte ebenfalls einem erheblichen Zusatznutzen (53).

Krankheitskontrollrate

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einem stabilen Krankheitszustand (gemäß RECIST-Kriterien).

Tabelle 4-146: Aussage zum medizinischen Zusatznutzen für den Endpunkt Krankheitskontrollrate

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,185 (2,464; 10,912); p<0,001 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); p=0,002 adj. 2L: OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); p=0,005	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

In der AURAex- und der AURA2-Studie wurde zum Datenschnitt 01.05.2015 studienübergreifend eine sehr hohe Krankheitskontrollrate von etwa 90% beobachtet. Unter der Behandlung mit einer Chemotherapie war die Krankheitskontrollrate in den historischen Vergleichsstudien mit 50 bis 79% niedriger (11-13, 15, 16, 45). Der beobachtete Unterschied in der Krankheitskontrollrate zwischen der Behandlung mit Osimertinib und einer Chemotherapie war sowohl im historischen Vergleich (OR (95%-KI): 5,300 (3,159; 8,891); p<0,001) als auch im adjustierten Vergleich (Gesamtpopulation OR (95%-KI): 4,39 (1,71; 11,28); p=0,002; Zweitlinienkohorte OR (95%-KI): 5,55 (1,66; 18,58); p=0,005) statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib (41, 42).

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate lässt sich daher aus den vorgelegten Vergleichen **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-146), welcher sich in gleichem Ausmaß auch aus den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens ableiten ließe (53).

Symptomatik

Ergebnisse zur Symptomatik wurden in der AURAex-Studie mithilfe des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression erhoben. In der AURA2-Studie wurde die Symptomatik unter Verwendung des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 relativ zum Behandlungsbeginn zunächst wöchentlich in den ersten sechs Therapiewochen und nachfolgend alle drei Wochen, bei Progression und auch während der Nachbeobachtung erfasst. Es zeigte sich, dass in beiden Studien etwa 25-40% der Patienten bereits nach sechs Wochen von einer verbesserten Symptomatik berichteten. Dies traf insbesondere auf die Lungenkrebs-assoziierten Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerzen (in der Brust, in den Armen/Schultern, in anderen Körperteilen) zu. Bei weiteren 40-65% der Patienten wurde eine gleichbleibende Symptomatik dokumentiert. Insgesamt wurde somit bei ca. 90% der Patienten durch die Behandlung mit Osimertinib eine effektive und über einen Zeitraum von über einem halben Jahr anhaltende Symptomkontrolle erreicht.

Eine derartige klinisch bedeutsame patientenberichtete Symptomkontrolle ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC nach Versagen einer EGFR TKI-Behandlung bislang nicht beschrieben worden. Trotz fehlender Vergleichsdaten ist die Linderung patientenberichteter schwerwiegender Krankheitssymptome unter einer Therapie mit Osimertinib klar sichtbar und für die Patienten direkt erfahrbar. Die vorgelegten Ergebnisse werden daher als **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** interpretiert.

Aussage zum Zusatznutzen für die Nutzendimension Morbidität

Im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist festzuhalten, dass Patienten in der vorliegenden Krankheitssituation unter einer Behandlung mit Osimertinib zunächst von beeindruckend hohen Ansprech- und Krankheitskontrollraten profitierten. Bei gut zwei Dritteln der Patienten wurde eine objektive Verkleinerung der Tumorerläsionen erzielt. Dabei ist anzumerken, dass in den AURA-Studien das Tumoransprechen entsprechend der RECIST-Kriterien für einarmige Studien nach vier Wochen bestätigt werden musste. Insgesamt wurde die Tumorerlast bei neun von zehn Patienten effektiv kontrolliert und somit ein Fortschreiten der Erkrankung unterbunden. In diesem Zusammenhang spielt auch das in den AURA-Studien beobachtete verlängerte progressionsfreie Überleben für den einzelnen Patienten eine herausragende Rolle. Die in dieser Nutzenbewertung zusätzlich vorgelegten Assoziationsanalysen für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben haben eindeutig gezeigt, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten aus den Studien AURAex, AURA2 mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko, verbunden ist. In der Gesamtpopulation (AURApool) erhöhte sich das Risiko, zu sterben, nach einem Progress 15-fach. Diese Ergebnisse zeigen ganz eindeutig, dass eine

Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien ein klinisch bedeutsames Ereignis mit einer klaren Patientenrelevanz darstellt.

Eine vergleichbar effektive Tumorkontrolle, wie sie unter der Behandlung mit Osimertinib erreicht wurde, wurde bislang bei Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC unter einer Chemotherapie nicht berichtet. Die Bedeutung einer derartigen Tumorkontrolle geht auch aus der Studie von Cella et al. hervor, in der eine objektive Tumorantwort bei Patienten mit NSCLC unter der Therapie mit einem EGFR TKI mit einer Verbesserung der Symptome korrelierte (54). Auf der Basis patientenberichteter Ergebnisse zeigte sich in den beiden AURA-Studien, dass ein Großteil der Patienten von einer schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome profitierte.

Sowohl im historischen als auch im adjustierten Vergleich war diese bemerkenswerte Wirksamkeit von Osimertinib gegenüber der Wirksamkeit einer Chemotherapie deutlich überlegen. Aus dem historischen Vergleich ging gleichsam hervor, dass Patienten, für die eine Chemotherapie nicht mehr infrage kommt und die stattdessen Best Supportive Care erhalten, in besonderem Maße von einer Behandlung mit Osimertinib profitieren.

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lassen sich die beobachteten Effekte als eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung, welche mit einer bemerkenswerten Abschwächung schwerwiegender Symptome einhergeht, beziffern. In Bezug auf die Nutzendimension Morbidität ergibt sich daher **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** (Tabelle 4-149).

Lebensqualität

Die Nutzendimension Lebensqualität wurde anhand der validierten und international anerkannten Fragebögen EQ-5D und QLQ-C30 erfasst.

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität wurde in der AURAex- und in der AURA2-Studie mithilfe des Fragebogens QLQ-C30 alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn bis zum Absetzen der Studienmedikation oder Progression erhoben. In der AURA2-Studie wurde die Lebensqualität anhand des QLQ-C30 zusätzlich auch in der Nachbeobachtung erfasst. Die jeweiligen Ergebnisse zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsskalen wurden in diesem Dossier deskriptiv dargestellt. Mehr als 80% der Patienten profitierten unter der Behandlung mit Osimertinib von einer mindestens gleichbleibenden Lebensqualität. Bis zu 40% der Patienten berichteten nach sechs Wochen sogar von einer Verbesserung. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch über einen Zeitraum von mehr als einem halben Jahr erzielt, sodass die Behandlung mit Osimertinib nicht nur zu einer schnell einsetzenden sondern auch zu einer anhaltenden Stabilisierung oder Verbesserung der Lebensqualität führt.

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität ist für Patienten mit einem EGFR T790M-mutations-positiven NSCLC nach Versagen einer EGFR TKI-Behandlung in dieser besonders schweren Krankheitskonstellation bislang nicht beschrieben worden. Die vorgelegten Ergebnisse werden daher als **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** interpretiert.

EQ-5D

Für den Fragebogen EQ-5D wurden Ergebnisse zur visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) und zum Indexwert (EQ-5D-Utility Index) vorgelegt. In der AURA2-Studie wurde die Lebensqualität anhand des EQ-5D-5L Fragebogens relativ zum Behandlungsbeginn zunächst wöchentlich in den ersten sechs Therapiewochen und nachfolgend alle drei Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung erfasst. In der IMPRESS-Studie wurde die Lebensqualität unter Verwendung des EQ-5D-3L relativ zur Randomisierung zunächst im Abstand von drei Wochen in den ersten 18 Therapiewochen und nachfolgend alle sechs Wochen bis zur Progression, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben.

Tabelle 4-147: Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse aus dem Fragebogen EQ-5D

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
EQ-5D-VAS zu Woche 6	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), p=0,041 2L: MWD (95%-KI): 8,40 (0,38; 16,42); p=0,040 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 3,7 (-2,2; 9,6); p=0,215 adj. 2L: MWD (95%-KI): 4,5 (-92,8; 101,8); p=0,926	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-VAS zu Woche 24	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: MWD (95%-KI): 7,90 (0,49; 15,31), p=0,037 2L: MWD (95%-KI): 14,10 (5,02; 23,18); p=0,002 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): -3,6 (-12,3; 5,2); p=0,421 adj. 2L: MWD (95%-KI): -1,5 (-84,1; 81,1); p=0,971	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen
EQ-5D-Utility Index zu Woche 6	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); p=0,006 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,100 (0,003; 0,197); p=0,043	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-Utility Index zu Woche 24	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: MWD (95%-KI): 0,007 (-0,121; 0,135); p=0,917 adj. 2L: MWD (95%-KI): 0,058 (0,026; 0,090); p<0,001	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwert-differenz, VAS: Visuelle Analogskala vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Da der EQ-5D sowohl in der AURA2-Studie als auch in der IMPRESS-Studie eingesetzt wurde, konnten die jeweiligen Ergebnisse vergleichend gegenübergestellt und analysiert werden.

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der EQ-5D-VAS konnten im historischen Vergleich zu einer Chemotherapie bereits zu Woche 6 und auch noch zu Woche 24 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib für die Gesamtpatientenpopulation (Gesamt: Woche 6 MWD (95%-KI): 5,80 (0,24; 11,36), p=0,041; Gesamt: Woche 24 MWD (95%-KI): 7,90 (0,49; 15,31), p=0,037) und für die Zweitlinienkohorte (2L: Woche 6 MWD (95%-KI): MWD (95%-KI): 8,40 (0,38; 16,42); p=0,040; 2L: Woche 24 MWD (95%-KI): 14,10 (5,02; 23,18); p=0,002) beobachtet werden. Im adjustierten Vergleich wurden hinsichtlich der EQ-5D-VAS keine signifikanten Unterschiede ermittelt (41, 42). Aus diesem Grund ergibt sich für die EQ-5D-VAS **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** (Tabelle 4-147).

Im adjustierten Vergleich zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im EQ-5D-Utility Index bereits zu Woche 6 (Gesamt: MWD (95%-KI): 0,086 (0,026; 0,146); p=0,006; 2L: MWD (95%-KI): 0,100 (0,003; 0,197); p=0,043) und auch zu späteren Zeitpunkten, wie z.B. zu Woche 24 (2L: MWD (95%-KI): 0,058 (0,026; 0,090); p<0,001) (41, 42). Aus den vorgelegten Vergleichen zum EQ-5D-Utility Index lässt sich **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-147).

Aussage des Zusatznutzens für die Nutzendimension Lebensqualität

Die Ergebnisse aus den Fragebögen EQ-5D und QLQ-C30 zeigen insgesamt eine rasche Verbesserung der Lebensqualität bei einer Vielzahl von Patienten. Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Diese Beobachtung steht nicht nur im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome, sondern unterstreicht auch die nachfolgend präsentierten Ergebnisse zur Verträglichkeit von Osimertinib. Auf Grundlage aller vorgelegten Ergebnisse zur patientenberichteten Lebensqualität lassen sich derzeit jedoch noch keine quantitativen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

Im Einklang mit § 5, Abs. 7 AM-NutzenV (46) lässt sich daher aus den insgesamt vorgelegten Ergebnissen zur Lebensqualität **ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-149).

Sicherheit

Die Nutzendimension Sicherheit wurde in diesem Dossier anhand von Ergebnissen zu unerwünschten Ereignissen operationalisiert. Für die vergleichenden Untersuchungen wurden Daten aus der AURAex-, der AURA2- und der IMPRESS-Studie herangezogen.

Tabelle 4-148: Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen des jeweiligen Endpunktes
Unerwünschte Ereignisse	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,617 (0,133; 2,852); p=0,536 2L: OR (95%-KI): 0,481 (0,087; 2,672); p=0,403	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,61 (0,06; 6,23); p=0,676 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,610 (0,443; 0,841); p=0,0039 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,55 (0,03; 9,02); p=0,673 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,618 (0,419; 0,912); p=0,0174	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,940 (0,581; 1,522); p=0,801 2L: OR (95%-KI): 0,682 (0,362; 1,284); p=0,236	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen des jeweiligen Endpunktes
	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,80 (0,33; 1,95); p=0,621 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,653 (0,296; 1,440); p=0,3123 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,51 (0,18; 1,51); p=0,226 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,470 (0,181; 1,219); p=0,1334	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,543 (0,267; 1,104); p=0,092 2L: OR (95%-KI): 0,369 (0,128; 1,067); p=0,066 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,56 (0,13; 2,33); p=0,423 adj. Gesamt: HR (95%-KI): NC adj. 2L: OR (95%-KI): NC adj. 2L: HR (95%-KI): NC	Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); p=0,009 2L: OR (95%-KI): 0,388 (0,225; 0,668); p<0,001 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); p=0,054 adj. Gesamt: HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); p=0,0065 adj. 2L: OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); p=0,004 adj. 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); p=0,0004	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit ^a	<u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> adj. Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Neutropenie</i> und <i>erniedrigte Neutrophilenanzahl</i>	-	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	Zusatznutzen Osimertinib vs. zVT	Aussage zum Zusatznutzen des jeweiligen Endpunktes
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit ^a	<u>Historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Juckreiz, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Asthenie, Erbrechen, Fieber, Übelkeit, verminderter Appetit, Verstopfung sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i> 2L: PT zuungunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Paronychie, Stomatitis und trockene Haut</i> PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: <i>Asthenie, Erbrechen, Fieber, Übelkeit, verminderter Appetit, Verstopfung sowie Leukopenie, Neutropenie und Anämie</i>	-	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Die Aussage zum Zusatznutzen wurde nur für die Kategorie getroffen. Für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit beruht die Aussage auf einer quantitativen und qualitativen Abwägung der untersuchten Preferred Terms.</p> <p><i>Gesamt:</i> Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie <i>2L:</i> Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie <i>adj. Gesamt:</i> Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten <i>adj. 2L:</i> Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten</p> <p>2L: Zweitlinie, adj.: Adjustiert, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PT: Preferred Term, OR: Odds Ratio, vs.: Versus, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen beziehen sich auf den Zeitraum von der erstmaligen Gabe der Studienmedikation bis zum Ende der Safety-Follow-up-Phase. Bedingt durch die unterschiedlichen Zeiträume (AURAex: 249,6 Tage; AURA2: 252,2 Tage; IMPRESS: 161,5 Tage), über die unerwünschte Ereignisse in den beiden AURA-Studien im Vergleich zur IMPRESS-Studie erfasst wurden, ist insbesondere der historische Vergleich zuungunsten von Osimertinib verzerrt. Dieser Aspekt muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Im Hinblick auf den prozentualen Anteil von Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis oder ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, erfahren haben, lag weder im historischen Vergleich noch

im adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor. Jedoch zeigten sich im historischen Vergleich hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowohl für die Gesamtpatientenpopulation als auch für die Zweitlinienkohorte numerische Vorteile zugunsten von Osimertinib (41, 42). Insgesamt liegt für diese drei Kategorien **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** vor (Tabelle 4-148).

Für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im historischen und adjustierten Vergleich gezeigt. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftrat, lag in Bezug auf die aggregierte Auswertung (AURApool) für die Gesamtpopulation bei knapp 30%. Für die Zweitlinienkohorte war der Anteil mit knapp 22% niedriger. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie betrug dieser Anteil etwa 42% und war damit im Vergleich zur Zweitlinienkohorte aus den AURA-Studien fast doppelt so hoch. Diese Beobachtung spiegelte sich im historischen Vergleich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib wider (OR (95%-KI): 0,584 (0,389; 0,877); $p=0,009$). Im adjustierten Vergleich zeigte sich für die Patienten aus der Gesamtpopulation ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib in Bezug auf die Rate an unerwünschten Ereignissen mit einem CTACE Schweregrad ≥ 3 (OR (95%-KI): 0,49 (0,24; 1,01); $p=0,054$). Für die Patienten der Zweitlinienkohorte war der Vorteil zugunsten von Osimertinib statistisch signifikant (OR (95%-KI): 0,27 (0,11; 0,66); $p=0,004$). Darüber hinaus konnte für beide Patientenpopulationen für die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib aufgezeigt werden (Gesamt: HR (95%-KI): 0,430 (0,243; 0,758); $p=0,0065$; 2L: HR (95%-KI): 0,263 (0,130; 0,532); $p=0,0004$) (41, 42). Diese Ergebnisse werden als relevante Vermeidung von Patienten belastenden unerwünschten Ereignissen bewertet, sodass sich für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten lässt (Tabelle 4-148), welcher sich vor allem für die Zweitlinienkohorte auch aus der statistischen Rationale des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzen ableiten ließe (53).

Auf der Ebene einzelner Preferred Terms wurden zunächst unerwünschte Ereignisse untersucht, die bei mehr als 5% der Patienten mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auftraten. In der AURAex- und der AURA2-Studie traf dieses Kriterium auf keinen Preferred Term zu. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurde dieses Kriterium für zwei Preferred Terms (*Neutropenie* und *Neutrophilenanzahl verringert*) erfüllt. Die Ereignisraten für diese beiden unerwünschten Ereignisse lagen unter der Behandlung mit Osimertinib etwa bei 1 bis 2% und waren damit niedriger als unter einer Chemotherapie (etwa 6 bis 8%) (42). Im adjustierten Vergleich wurde für beide unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib dokumentiert. Diese beobachteten Effekte werden als eine klinisch bedeutsame Vermeidung schwerer für die Patienten belastender unerwünschter Ereignisse interpretiert. Daher ergibt sich für die Kategorie unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ **ein Hinweis**

auf einen erheblichen Zusatznutzen (Tabelle 4-148), welcher sich in gleichem Ausmaß auch aus den statistischen Überlegungen des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens ableiten ließe (53).

Basierend auf den Ergebnissen der aggregierten Auswertung der AURAex- und der AURA2-Studie (AURApool), sowie den Ergebnissen aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden insgesamt 19 unerwünschte Ereignisse (Preferred Terms) identifiziert, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten. Statistisch signifikante (mindestens $p < 0,05$) Unterschiede zuungunsten von Osimertinib zeigten sich für *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie*, *Stomatitis* und *trockene Haut*. Diese unerwünschten Ereignisse sind bekannt für die Substanzklasse der EGFR TKI und treten vermehrt unter einer EGFR TKI-Theapie auf. Gleichzeitig sind sie jedoch überwiegend leicht bis mittelschwer und gut behandelbar. Statistisch signifikante (mindestens $p < 0,05$) Unterschiede zugunsten von Osimertinib wurden im historischen Vergleich für *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderten Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Anämie*, *Leukopenie* und *Neutropenie* beobachtet. (41). Diese unerwünschten Ereignisse beeinträchtigen die Betroffenen in ihrem täglichen Leben oft stärker, da eine Behandlung schwieriger ist. Die Vermeidung derartiger unerwünschten Ereignisse ist für die Patienten von höherer Wichtigkeit. Darüber hinaus birgt beispielsweise die Beeinträchtigung des Immunsystems die Gefahr zusätzlicher Infektionen. In der Gesamtbetrachtung dieser UE-Kategorie lässt sich daher nach quantitativer und qualitativer Abwägung der einzelnen unerwünschten Ereignisse insgesamt **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-148).

Aussage zum Zusatznutzen für Nutzendimension Sicherheit

Die Ergebnisse zum zeitlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse aus dem adjustierten Vergleich zeigen, dass alle Patienten unabhängig von der Behandlung kurz nach Behandlungsbeginn ein erstes unerwünschtes Ereignis erfahren. Diese Beobachtung unterstreicht die besondere Krankheitsschwere, in der sich diese schwerkranken onkologischen Patienten befinden, und zeigt den Bedarf an gut verträglichen Therapieoptionen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem historischen Vergleich ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer mit Osimertinib deutlich länger war als die Behandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (AURAex: 249,6 Tage; AURA2: 252,2 Tage; IMPRESS: 161,5 Tage). Somit ist ein Vergleich naiver Proportionen im historischen Vergleich zuungunsten von Osimertinib verzerrt und als konservativ zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es umso bemerkenswerter, dass der prozentuale Anteil an Patienten, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, im Vergleich zur Chemotherapie nicht erhöht war. Für die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde im historischen Vergleich sogar ein numerischer Unterschied zugunsten von Osimertinib beobachtet ($p=0,092$). Die Verträglichkeit von Osimertinib kommt vor allem dadurch zum Ausdruck, dass die Rate an unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 , die für Patienten besonders belastend sind, sowohl im historischen Vergleich als auch im adjustierten

Vergleich signifikant niedriger war als bei einer Chemotherapie. Diese Beobachtung gilt insbesondere für die Patienten der Zweitlinienkohorte, wobei sich ebenfalls klare und zum Teil statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpatientenpopulation, in der sich viele Patienten in späteren Therapielinien befanden, zeigten. Auch im Hinblick auf das zeitliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 wurden signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib ermittelt. Zudem trat in den beiden AURA-Studien kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 bei mehr als 5% der Patienten auf. Derartige unerwünschte Ereignisse wurden nur unter der Behandlung mit einer Chemotherapie in der IMPRESS-Studie dokumentiert. Die vorgelegten Ergebnisse belegen daher, dass eine Osimertinib-Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit deutlich weniger unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Schweregrad ≥ 3 verbunden ist. Einzelne unerwünschte Ereignisse wie z.B. *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie*, *Stomatitis* und *trockene Haut* traten zwar verstärkt auf, wiesen jedoch zum überwiegenden Teil einen leichten bis mittelschweren Schweregrad von 1 oder 2 auf. Ferner sind diese unerwünschten Ereignisse für die Substanzklasse bekannt und in der Regel gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf, sodass die Patienten insgesamt in geringerem Maße durch unerwünschte Ereignisse zusätzlich belastet werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen lässt sich **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten (Tabelle 4-149).

Tabelle 4-149: Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen auf Ebene einzelner Nutzendimensionen

Endpunkt/Nutzendimension	Aussage zum Zusatznutzen	
	Endpunkt	Nutzendimension
Mortalität		
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Krankheitskontrollrate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Lebensqualität		
EQ-5D-VAS	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
EQ-5D-Utility Index	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
EORTC QLQ-C30	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, QLQ-C30/LC13: Quality of Life Questionnaire Cancer 30/Lung Cancer 13, VAS: Visuelle Analogskala		

Gesamtabwägung des medizinischen Zusatznutzens

Tabelle 4-150: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib

Nutzendimension	Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Osimertinib
<u>Mortalität:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<u>Morbidität:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
<u>Lebensqualität:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	
<u>Sicherheit:</u> Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	

Basierend auf den vorgelegten Vergleichen zeigen die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung, dass Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer Therapie mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren und bei denen die T790M-Mutation nachgewiesen werden konnte, deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber einer Chemotherapie besitzt. Auch zeigten sich für Patienten, die in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien mit Osimertinib behandelt wurden, erhebliche Vorteile gegenüber Best Supportive Care.

Vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist die Wirksamkeit von Osimertinib, die in den beiden zulassungsbegründenden Interventionsstudien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) beobachtet wurde, außergewöhnlich hoch. Die objektive Ansprechrquote betrug in beiden Studien für alle Patientenkollektive nach Einschätzung eines BICR zwischen 61 und 73%. Darüber hinaus konnte bei insgesamt 90% der Patienten das Fortschreiten der Erkrankung unterbunden werden. Das mediane progressionsfreie Überleben lag für alle Patienten der AURApool bei 9,7 Monaten. Derartige Ergebnisse sind für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten mit einem T790M-mutations-positiven NSCLC unter einer Chemotherapie bislang nicht berichtet worden. Entsprechend waren diese Wirksamkeitsdaten im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes aber auch im Vergleich zu Best Supportive Care statistisch signifikant überlegen. Die vorgelegten Vergleiche belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Osimertinib zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die effektive Kontrolle der Tumorlast führt. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass ein Tumorsprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (55). Eine vergleichbare Assoziation ging auch aus den zusätzlichen Analysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben hervor. In den Studien AURAex und AURA2 war eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien mit einem in der Gesamtpopulation 15-fach erhöhten Risiko, zu versterben, verbunden.

Auch wenn basierend auf den derzeit verfügbaren Daten im adjustierten Vergleich keine Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet wurden, konnte im historischen Vergleich unter Einbezug einer größeren Vergleichspopulation ein numerischer Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, ermittelt werden. Diese Beobachtung ist bemerkenswert, da zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes (01.05.2015) erst etwas mehr als 10% der Patienten in den AURA-Studien verstorben waren und somit auch noch kein medianes Gesamtüberleben bestimmt werden konnte. Zum jetzigen Zeitpunkt kann der beobachtete Überlebensvorteil bereits als eine moderate Verlängerung der Lebensdauer interpretiert werden.

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (7, 57). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien IIIb und IV leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Schmerzen (58). Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind (z.B. lebensbedrohliche Diagnose sowie radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang), werden die Patienten durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich emotional stark belastet (7). In der AURAex- und der AURA2-Studie berichtete ein erheblicher Teil der Patienten (etwa 25 bis 40%) bereits nach sechs Wochen von einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptome, welche über den bislang verfolgten Zeitraum von 42 Wochen anhielt. Insgesamt wurde sogar bei ca. 90% der Patienten eine Symptomkontrolle erreicht. Somit geht die in den AURA-Studien beobachtete Tumorkontrolle mit einer deutlichen Verringerung schwerwiegender Symptome einher. Eine derartige Symptomkontrolle war mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheitssituation bislang nicht möglich.

In einer Studie mit über 1.700 onkologischen Patienten in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Patienten insbesondere Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung haben (59). Entsprechend ist bei Patienten mit NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (50-52). Die Ergebnisse aus den Fragebögen EQ-5D und QLQ-C30 zeigen insgesamt eine schnell eintretende Verbesserung der Lebensqualität bei einer Vielzahl von Patienten. Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Diese Beobachtung steht nicht nur im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung schwerwiegender Symptome, sondern unterstreicht auch die im Folgenden diskutierte gute Verträglichkeit von Osimertinib.

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR TKI-Behandlung zumeist eine Chemotherapie. Chemotherapien verursachen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie gastrointestinale

Beschwerden, periphere Neuropathien oder hämatologische Zytopenien (20-30). Es ist davon auszugehen, dass derartige Nebenwirkungen den einzelnen Patienten zusätzlich stark belasten und somit die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Unter der Behandlung mit Osimertinib traten im Vergleich zu einer Chemotherapie signifikant weniger unerwünschte Ereignisse mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 auf. Diese Beobachtung gilt insbesondere für die Patienten der Zweitlinienkohorte, wobei sich ebenfalls klare und zum Teil statistisch signifikante Vorteile für die Gesamtpatientenpopulation, in der sich viele Patienten in späteren Therapielinien befanden, zeigten. Auch im Hinblick auf das zeitliche Auftreten derartiger unerwünschter Ereignisse zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib. Zudem trat in den beiden AURA-Studien kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Schweregrad ≥ 3 bei mehr als 5% der Patienten auf. Derartige unerwünschte Ereignisse wurden nur unter der Behandlung mit einer Chemotherapie dokumentiert. Die vorgelegten Ergebnisse belegen daher, dass eine Osimertinib-Therapie im Vergleich zu einer Chemotherapie mit deutlich weniger schweren Nebenwirkungen verbunden ist. Einzelne unerwünschte Ereignisse wie *Diarrhö*, *Hautausschlag*, *Juckreiz*, *Paronychie*, *Stomatitis* und *trockene Haut* traten zwar verstärkt auf, wiesen jedoch zum überwiegenden Teil einen leichten bis mittelschweren Schweregrad von 1 oder 2 auf, und sie sind in der Regel gut behandelbar. Im Gegensatz zu diesen unerwünschten Ereignissen traten *Übelkeit*, *Erbrechen*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Asthenie*, *Fieber* sowie *Leukopenie*, *Neutropenie* und *Anämie* signifikant weniger unter der Behandlung mit Osimertinib auf, sodass die Patienten insgesamt in spürbar geringerem Maße durch unerwünschte Ereignisse zusätzlich belastet werden.

Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und gegenüber Best Supportive Care (Tabelle 4-150).

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 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine T790M-assoziierte Krankheitsprogression erfahren haben und für die eine nachfolgende Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes infrage kommt	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR TKI eine T790M-assoziierte Krankheitsprogression erfahren haben und für die eine nachfolgende Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes nicht infrage kommt	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Zur Identifikation randomisierter vergleichender Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nachgewiesener EGFR T790M-Resistenzmutation, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben, wurde in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Clinical Trials* eine systematische bibliografische Literaturrecherche (Suchzeitpunkt: 16.12.2015) durchgeführt. Darüber hinaus wurde in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht (Suchzeitpunkt: 16.12.2015). Weder durch die bibliografische Literaturrecherche noch durch die Studienregistersuche konnten vergleichende Studien mit Osimertinib identifiziert werden, die derzeit zur Beantwortung der diesem Nutzendossier zugrunde liegenden Fragestellung geeignet gewesen wären.

Auf Basis der zulassungsrelevanten Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002) alleine ist es aus methodischen Gründen nicht möglich, einen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu führen. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist infolge des einarmigen Studiendesigns beider Studien nicht durchführbar. Um dennoch unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz eine valide Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib treffen zu können, wurden ein adjustierter Vergleich und ein historischer Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3). Grundlage dieser Vergleiche bildeten die beiden pivotalen Phase II-Studien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002), sowie Vergleichsstudien, welche mithilfe von Literatur- und Studienregisterrecherchen identifiziert wurden.

In der Gesamtschau aller Studien, der verwendeten Endpunkte und der vorgelegten Vergleiche sind die Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und

medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten zu können.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie/Untersuchung	Quellen
AURAx D5160C00001, Ph II (NCT01802632)	<u>Regulatorische Studiendokumente:</u> Studienprotokoll inkl. Amendments (64) Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 13.Januar 2015 (62) Studienbericht Edition 2 vom 07.September 2015 (44) <u>Post-hoc-Analysen:</u> deskriptive Subgruppenanalysen (106-114) Grafische Darstellung der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (132) PFS/OS-Assoziationsstudie (130) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (116) clinicaltrialsregister.eu (117) ICTRP (118) PharmNet.Bund (119) <u>Publikation:</u> Ryden et al. 2015 (131)
AURA2 D5160C00002 (NCT02094261)	<u>Regulatorische Studiendokumente:</u> Studienprotokoll inkl. Amendments (65) Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 13.Januar 2015 (63) Studienbericht Edition 2 vom 08.September 2015 (43) <u>Post-hoc-Analysen:</u> deskriptive Subgruppenanalysen (106-114) Grafische Darstellung der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 (132) PFS/OS-Assoziationsstudie (130) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (120) clinicaltrialsregister.eu (121) ICTRP (122) <u>Publikation:</u> Ryden et al. 2015 (131)
AURApool (D5160C00001, Ph II; D5160C00002)	<u>Regulatorische Studiendokumente:</u> AURApool Integrated Summary of Efficacy (61) AURApool 90-day Safety Update (128) <u>Post-hoc-Analysen:</u> deskriptive Subgruppenanalysen (106, 113, 114) PFS/OS-Assoziationsstudie (130)
IMPRESS D791LC00001 (NCT01544179)	<u>Regulatorische Studiendokumente:</u> Studienprotokoll inkl. Amendments (33) Statistischer Analyseplan Edition 4 vom 02.Juli 2014 (34) Studienbericht Edition 1 vom 18.November 2014 (35) <u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (123) clinicaltrialsregister.eu (124) ICTRP (125) PharmNet.Bund (126) <u>Publikation:</u> Soria et al. 2015 (15)

Studie/Untersuchung	Quellen
Goldberg 2013	<u>Publikation:</u> Goldberg et al. 2013 (11)
Halmos 2015	<u>Publikation:</u> Halmos et al. 2015 (38)
Mariano 2014	<u>Publikation:</u> Mariano et al. 2014 (12)
Masuda 2015	<u>Publikation:</u> Masuda et al. 2015 (13)
Park 2015	<u>Publikation:</u> Park et al. 2015 (45)
Shukuya 2015	<u>Publikation:</u> Shukuya et al. 2015 (14)
Tseng 2014	<u>Publikation:</u> Tseng et al. 2014 (16)
Wu 2010	<u>Publikation:</u> Wu et al. 2010 (17)
LUX-Lung 1 (NCT00656136)	<u>Registereinträge:</u> clinicaltrials.gov (127) <u>Publikationen:</u> Miller et al. 2012, Hirsh et al. 2013 (36, 37)
Historischer Vergleich	Bericht zum historischen Vergleich (41)
Adjustierter Vergleich	Bericht zum adjustierten Vergleich (42)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30	

4.7 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. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2013; Abrufdatum: 10.09.2015. 2013.
2. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
3. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2014.
5. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C33, C34 (Nicht-kleinzelliges BC). 2015.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
7. Goeckjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010.
8. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
9. Sebastian M, Schmittel A, Reck M. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society. 2014;23(131):92-105.
10. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2014;11(8):473-81.
11. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. The oncologist. 2013;18(11):1214-20.
12. Mariano C, Bosdet I, Karsan A, Ionescu D, Murray N, Laskin JJ, et al. A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. Lung cancer. 2014;83(1):73-7.
13. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies. 2015;17(9):702-9.

14. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;76(4):771-6.
15. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):990-8.
16. Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yu CJ, Liao WY, et al. Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemo-naïve patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2014;7:799-805.
17. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *International Journal of Cancer (Journal International du Cancer)*. 2010;126(1):247-55.
18. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2001;21(4):323-9.
19. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Impact of dyspnea, pain, and fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *Journal of pain and symptom management*. 2002;23(5):417-23.
20. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
21. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarebin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
22. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
23. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
24. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20 mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
25. Cell Pharm. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
26. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: Mai 2013]. 2013.
27. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
28. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
29. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
30. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
31. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6. Epub 2004/03/05.
32. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC medicine*. 2010;8:18. Epub 2010/03/26.

33. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 1; 09. November 2011) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgREsSion Study) (D791LC00001). 2011.
34. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 1; 07. Februar 2012) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgREsSion Study) (D791LC00001). 2012.
35. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number; 18.November 2014) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgREsSion Study) (D791LC00001). 2014.
36. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(2):229-37. Epub 2013/01/19.
37. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(5):528-38.
38. Halmos B, Pennell NA, Fu P, Saad S, Gadgeel S, Otterson GA, et al. Randomized Phase II Trial of Erlotinib Beyond Progression in Advanced Erlotinib-Responsive Non-Small Cell Lung Cancer. *The oncologist*. 2015;20(11):1298-303.
39. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report, TAGRISSO®. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practise Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
41. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Non-adjusted indirect (historical) comparisons of AZD9291 vs. chemotherapy/best-supportive-care in EGFR+ patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who progressed after previous therapy with a tyrosine kinase inhibitor. 2016.

42. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Comparison of Osimertinib (AZD9291) to a Non-randomised Control Group Receiving Standard of Care (SoC) in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive. 2016.
43. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 08.September 2015) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2015.
44. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 07.September 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Dosis of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA; Phase II component) (D5160C00001). 2015.
45. Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim JS, et al. Pemetrexed Singlet versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2015.
46. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 5 Zusatznutzen. 2013. http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html.
47. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. Procedure No. EMA/CHMP/703715/2012. 2012.
48. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Procedure No. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
49. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2015;16(6):657-70.
50. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ open*. 2014;4(10):e005762. Epub 2014/11/02.
51. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: Can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? *Translational lung cancer research*. 2012;1(1):26-35. Epub 2012/03/01.

52. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. AHRQ Methods for Effective Health Care. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden. 2015.
54. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2946-54. Epub 2005/02/09.
55. Tanvetyanon T, Eikman EA, Sommers E, Robinson L, Boulware D, Bepler G. Computed tomography response, but not positron emission tomography scan response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4610-6.
56. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(5):708-15. Epub 2012/08/08.
57. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(1):181-7. Epub 2013/09/13.
58. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(1):1-9.
59. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
60. 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. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
61. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Pooled Analysis of Efficacy: Supportive Tables and Figures and Statistical Analysis Plan for the Summary of Clinical Efficacy (20. Oktober 2015). 2015.
62. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan Phase II (Edition Number 2; 13. Januar 2015) - 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 Cancer who have progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA) (D5160C00001). 2015.

63. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 2; 13. Januar 2015) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2015.
64. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Revised Clinical Study Protocol (Edition Number 3; 27. Februar 2014) - 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 Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA) (D5160C00001). 2014.
65. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 1; 01. April 2014) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2014.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05. 2011.
67. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
68. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Juli 2008. 2008.
69. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
70. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
71. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Caprelsa (Vandetanib). Procedure No. EMA/CHMP/817228/2011. Abrufdatum: 09.12.2015. 2011.
72. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Inlyta (Axitinib). Procedure No. EMA/293828/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
73. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Xalkori (Crizotinib). Procedure No. EMA/CHMP/453868/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
74. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Giotrif (Afatinib). Procedure No. EMA/CHMP/447957/2013. Abrufdatum: 09.12.2015. 2013.

75. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
76. Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(11):1872-80. Epub 2011/10/21.
77. Bundesverfassungsgericht. Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1 - 69). 2005.
http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html.
78. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
79. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(12):2324-32. Epub 2010/05/26.
80. 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.
https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
81. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
82. European Medicines Agency. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Draft. Procedure No. EMA/CHMP/292464/2014. 2014.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Crizotinib. 2013.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Afatinib. 2014.
85. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.
86. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC cancer*. 2011;11:353. Epub 2011/08/17.
87. 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 and quality of life outcomes*. 2011;9:106. Epub 2011/11/30.

88. 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. EJC Supplements. 2012;10(1):141-9.
89. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. European journal of cancer. 1994;30a(5):635-42. Epub 1994/01/01.
90. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(11):1698-704. Epub 2006/09/14.
91. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. European journal of cancer care. 2012;21(5):642-9. Epub 2012/04/24.
92. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
93. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44. Epub 1998/01/24.
94. Rabin R, de Charro F. Q-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33:5(337-343).
95. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. 2015.
96. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 5.1. 2015.
97. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care. 2005;6(2):124-30. Epub 2005/06/01.
98. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(2):305-11. Epub 2012/03/22.
99. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation. 2005;14(6):1523-32.
100. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
101. European Medicines Agency. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf.

102. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. 2002.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.
103. European Medicines Agency. Concept paper on the need to revise the “Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” in order to provide guidance on the reporting of safety data from clinical trials. Procedure No. EMA/130525/2015. 2015.
104. Miller JJ. The Inverse of the Freeman – Tukey Double Arcsine Transformation. The American Statistician,. 1978;32:4:138-.
105. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. Journal of epidemiology and community health. 2013;67(11):974-8. Epub 2013/08/22.
106. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - Plasma T790M-mutation status at baseline - D5160C00001 Phase II, D5160C00002 and pooled Analysis. 2015.
107. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - EORTC QLQ-LC13, change from baseline and categories of change - D5160C00001 Phase II and D5160C00002. 2015.
108. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - Symptom improvement rate - D5160C00001 Phase II and D5160C00002. 2015.
109. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - EORTC QLQ-C30, change from baseline and categories of change - D5160C00001 Phase II. 2015.
110. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - EORTC QLQ-C30, change from baseline and categories of change - D5160C00002. 2015.
111. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - EORTC QLQ-LC13 - D5160C00001 Phase II and D5160C00002. 2015.
112. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - EORTC QLQ-C30 - D5160C00001 Phase II and D5160C00002 2015.
113. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - Safety - D5160C00001 Phase II, D5160C00002 and pooled Analysis. 2015.
114. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Subgroups - ORR, DCR, PFS and OS - D5160C00001 Phase II, D5160C00002 and pooled Analysis. 2015.
115. Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. Journal of Clinical Epidemiology. 1992;45(7):769-73.
116. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01802632 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
117. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
118. Portal ICTRPS. Registerbericht EUCTR2012-004628-39-DE D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
119. PharmNetBund. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
120. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02094261 D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
121. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2014-000531-17 D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
122. Portal ICTRPS. Registerbericht EUCTR2014-000531-17-ES D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.

123. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01544179 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
124. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2011-004942-16 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
125. Portal ICTRPS. Registerbericht EUCTR2011-004942-16-ES D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
126. PharmNetBund. Registerbericht 2011-004942-16 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
127. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT00656136 (LUX-Lung-1) [Abrufdatum: 19.02.2016]. 2016.
128. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 90-day Safety Update Pooled Analysis of Safety: Supportive Tables, Figures, and Listings, Compilation of ILD Narratives, and an ILD Autopsy Report (21. August 2015). 2015.
129. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study Report: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.
130. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Association of RECIST-Defined Progression Status and Overall Mortality in Patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with Osimertinib in Studies D5160C0001ex (AURAex) and D5160C00002 (AURA2). 2015.
131. Ryden A, Lawrance R, Papadakis K, Ghiorghiu S, Walding A. Patient-reported symptom response and impact of treatment with AZD9291 for advanced non-small cell lung cancer. Poster presented at the European Cancer Congress, 25-29 September 2015, Vienna, Austria. 2015.
132. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Graphical illustration of EORTC QLQ-C30 data from D5160C00001 Phase II and D5160C00002. 2015.
133. Statistisches Bundesamt. Krebs war 2013 die zweithäufigste Todesursache - Pressemitteilung vom 2. Februar 2015 (34/15). 2015.
134. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(1):30-6.
135. Hirsh V. Is the Evaluation of Quality of Life in NSCLC Trials Important? Are the Results to be Trusted? *Frontiers in oncology*. 2014;4:173.
136. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *The oncologist*. 2015;20(4):400-10.
137. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Janne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2009;15(16):5267-73.
138. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2380-8.

139. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(6):1616-22.
140. Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(12):1091-7. Epub 2007/12/20.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	53.456.250
2	CCTR93	890.921
3	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	3
4	FT=OSIMERTINIB	0
5	FT=TAGRISSEO	0
6	3 TO 5	3
7	CT=NSCLC	1.761
8	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	1.761
9	FT=NSCLC	3.174
10	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	1.966
11	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	4.316
12	7 TO 11	4.928
Cochrane Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
13 ^a	6 AND 12	2
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien ^b	
#^b	Suchbegriffe	Ergebnis
140	ME60	25.570.248
15	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	39
16	FT=OSIMERTINIB	2
17	FT=TAGRISSEO	0

18	15 TO 17	41
19	CT=NSCLC	35.457
20	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	35.457
21	FT=NSCLC	24.619
22	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	37.924
23	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	37.512
24	19 TO 23	48.948
25	18 AND 24	32
26	25 AND LA=(ENGL; GERM)	30
27	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	399.447
28	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	423.771
29	PLACEBO/(TI; AB; CT)	172.197
30	27 TO 29	678.614
Medline Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
31 ^c	26 AND 30	3
32 ^d	DT=CLINICAL TRIAL	494.243
33 ^d	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.365
34 ^d	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.249
35 ^d	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.938.290
36 ^d	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.290.280
37 ^d	32 TO 36	9.942.232
38 ^d	26 AND 37	22
Medline Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
39 ^d	38 NOT 31	19
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-13: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.</p> <p>c: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p> <p>d: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 32-39).</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien ^b

# ^b	Suchbegriffe	Ergebnis
40	EM74	26.995.081
41	CT=AZD9291	116
42	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	127
43	FT=OSIMERTINIB	53
44	FT=TAGRISSO	0
45	41 TO 44	141
46	CT=NSCLC	21
47	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	71.824
48	FT=NSCLC	42.027
49	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	9.875
50	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	77.791
51	46 TO 50	83.794
52	45 AND 51	119
53	52 AND LA=(ENGL; GERM)	117
54	53 NOT SU=MEDLINE	115
55	RANDOM?/(TI; AB)	1031496
56	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	360296
57	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	163153
58	55 TO 57	1253924
59	54 AND 58	19
60 ^c	CT=CLINICAL TRIAL	857903
61 ^c	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	66389
62 ^c	CT=CLINICAL STUDY	115643
63 ^c	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI)	10236193
64 ^c	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	3920355
65 ^c	60 TO 64	10517095
66 ^c	54 AND 65	102
67 ^c	66 NOT 59	83

Entfernung von Duplikaten		
68	CCTR93; ME60; EM74	53456250
69	13 OR 31 OR 39 OR 59 OR 67	126
70	check duplicates: unique in s=69	116
EMBASE Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
71 ^d	59 AND 70	17
EMBASE Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
72 ^c	67 AND 70	75
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-39: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank</p> <p>c: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 60-67 und 72).</p> <p>d: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p>		

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	53.456.250
2	CCTR93	890.921
3	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	3
4	FT=OSIMERTINIB	0
5	FT=TAGRISO	0
6	3 TO 5	3
7	CT=NSCLC	1.761

8	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	1.761
9	FT=NSCLC	3.174
10	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	1.966
11	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	4.316
12	7 TO 11	4.928
Cochrane Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
13	6 AND 12	2
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen

# ^b	Suchbegriffe	Ergebnis
14	ME60	25.570.248
15	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	39
16	FT=OSIMERTINIB	2
17	FT=TAGRISSO	0
18	15 TO 17	41
19	CT=NSCLC	35.457
20	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	35.457
21	FT=NSCLC	24.619
22	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	37.924
23	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	37.512
24	19 TO 23	48.948
25	18 AND 24	32
26	25 AND LA=(ENGL; GERM)	30
27	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	399.447
28	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	423.771
29	PLACEBO/(TI; AB; CT)	172.197
30	27 TO 29	678.614

Medline Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
31	26 AND 30	3
32 ^c	DT=CLINICAL TRIAL	494.243
33 ^c	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.365
34 ^c	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.249
35 ^c	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.938.290
36 ^c	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.290.280
37 ^c	32 TO 36	9.942.232
38 ^c	26 AND 37	22
Medline Einträge zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
39 ^c	38 NOT 31	19
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-13: siehe Suche in Cochrane-Datenbank</p> <p>c: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 32-39).</p> <p>d: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
# ^b	Suchbegriffe	Ergebnis
40	EM74	26.995.081
41	CT=AZD9291	116
42	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	127
43	FT=OSIMERTINIB	53
44	FT=TAGRISSO	0
45	41 TO 44	141
46	CT=NSCLC	21
47	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	71.824
48	FT=NSCLC	42.027
49	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	9.875
50	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	77.791

51	46 TO 50	83.794
52	45 AND 51	119
53	52 AND LA=(ENGL; GERM)	117
54	53 NOT SU=MEDLINE	115
55 ^c	RANDOM?/(TI; AB)	1031496
56 ^c	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	360296
57 ^c	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	163153
58 ^c	55 TO 57	1253924
59 ^c	54 AND 58	19
60	CT=CLINICAL TRIAL	857903
61	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	66389
62	CT=CLINICAL STUDY	115643
63	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI)	10236193
64	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	3920355
65	60 TO 64	10517095
66 ^c	54 AND 65	102
67	66 NOT 59	83
Entfernung von Duplikaten		
68	CCTR93; ME60; EM74	53456250
69	13 OR 31 OR 39 OR 59 OR 67	126
70	check duplicates: unique in s=69	116
EMBASE Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
71 ^c	59 AND 70	17
EMBASE Einträge zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
72 ^d	67 AND 70	75
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-39: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank</p> <p>c: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schritte 55-59 und 71).</p> <p>d: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p>		

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und Best Supportive Care

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93; ME60; EM74	53.456.250
2	CCTR93	890.921
3	CT=NSCLC	1.761
4	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	1.761
5	FT=NSCLC	3.174
6	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	1.966
7	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	4.316
8	3 TO 7	4.928
9	CT=RECEPTOR, EPIDERMAL GROWTH FACTOR	262
10	FT=EPIDERMAL GROWTH FACTOR, RECEPTOR	1.174
11	FT=EGF, RECEPTOR	39
12	(EGFR OR HER OR ERBB)/(TI; AB)	3.519
13	FT=(GEFITINIB OR IRESSA OR ZD1839 OR ZD-1839 OR "N-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)-7-METHOXY-6-(3-(4-MORPHOLINYL)PROPOXY)-4-QUINAZOLINAMIDE")	302
14	FT=(ERLOTINIB OR TARCEVA OR CP-358774 OR CP358774 OR CP-358,774 OR CP358,774 OR OSI-774 OR OSI774)	474
15	FT=(AFATINIB OR GIOTRIF OR BIBW-2992 OR BIBW2992)	67
16	9 TO 15	4.488
17	8 AND 16	604
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
18	CT=CARBOPLATIN	1.760
19	FT=(CARBOPLATIN OR CARBOSIN OR CARBOTEC OR ERCAR OR NEOCARBO OR PARAPLATIN# OR CARBOPLAT OR PLATINWAS OR RIBOCARBO OR BLASTOCARB OR NEALORIN OR CBDCA OR JM-8 OR JM8 OR NSC-241240 OR NSC241240 OR "CISDIAMMINE(CYCLOBUTANEDICARBOXYLATO)PLATINUM II")	2.872
20	CT=CISPLATIN	4.917

21	FT=(CISPLATIN OR DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM OR CIS-PLATINUM OR DICHLORODIAMMINEPLATINUM? OR CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM OR PLATINO# OR BIOCISPLATINUM OR PLATIDIAM OR NSC-119875 OR NSC119875 OR "CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM(II)")	7.707
22	FT=(PEMETREXED OR ALIMTA OR MTA OR LY-231514 OR LY231514 OR LY-231,514 OR LY231,514)	620
23	FT=(VINORELBIN OR NAVELBINE OR VINORELBINE, TARTRATE OR KW-2307 OR KW2307 OR "5'-NOR-ANHYDROVINBLASTINE")	395
24	CT=VINDESIN	334
25	FT=(VINDESIN# OR DESACETYLVINBLASTIN#, AMID? OR COMPOUND 112531 OR COMPOUND112531 OR ELDISIN# OR ENISON OR NSC-245467 OR NSC245467)	530
26	CT=ETOPOSIDE	1.743
27	FT=(ETOPOSID# OR ETOPOS OR EXITOP OR LASTET OR ONKOPOSID OR RIBOPOSID OR TOPOSAR OR VEPESID# OR CELLTOP OR EPOSIN OR ETOMEDAC OR ETO-GRY OR ETOGRY OR NSC-141540 OR NSC141540 OR VP 16-213 OR VP16213 OR VP-16 OR VP16 OR DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID?)	2.675
28	CT=IFOSFAMIDE	596
29	FT=(I##OS##AMID# OR ISO##OS##AMID# OR ISO-ENDOXAN OR ISOENOXAN OR HOLOXAN OR NSC-109724 OR NSC109724 OR NSC-109,724 OR NSC109,724 OR ASTA Z 4942 OR ASTAZ4942)	943
30	CT=MITOMYCIN	1.042
31	FT=(MITOMYCIN# OR MITOCIN# OR AMETYCIN# OR MUTAMYCIN# OR NSC-26980 OR NSC26980)	2.081
32	FT=(DOCETAXEL OR DOCETAXOL OR TAXO#TERE OR NSC 628503 OR NSC628503 OR RP-56976 OR RP56976 OR "N-DEBENZOYL-N-TERT-BUTOXYCARBONYL-10-DEACETYLTAXOL")	2.607
33	CT=PACLITAXEL	2.517
34	FT=(PACLITAXEL OR ANZATAX OR TAXOL OR PAXENE OR PRAXEL OR ONXOL OR NSC-125973 OR NSC125973)	3.786
35	FT=(GEMCITABIN# OR GEMZAR OR DFDCYD OR LY-188011 OR LY188011 OR "2',2'-DIFLUORODEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2'-DIFLUOROCYTIDINE" OR "2',2'-DFDC" OR "2',2'-DIFLUORO-2'-DEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2',2'-DIFLUOROCYTIDINE-5'-O-MONOPHOSPHATE")	1.935
36	18 TO 35	17.419
Cochrane Einträge zu <i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>		
37 ^a	17 AND 36	313
Best Supportive Care		
38	CT=PALLIATIVE CARE	1.070
39	BEST? ?, CARE?./FT	846
40	(SUPPORTIV? OR PALLIATIV?)/(TI; AB)	5.005
41	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, CARE?./FT	5.723

42	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, THERAP?./FT	9.552
43	38 TO 42	18.461
44	17 AND 43	34
Cochrane Einträge zu <i>Best Supportive Care</i>		
45 ^a	44 NOT 37	16
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	16.12.2015
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen

# ^b	Suchbegriffe	Ergebnis
46	ME60	25.570.248
47	CT=NSCLC	35.457
48	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	35.457
49	FT=NSCLC	24.619
50	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	37.924
51	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	37.512
52	47 TO 51	48.948
53	CT=RECEPTOR, EPIDERMAL GROWTH FACTOR	30.614
54	CT=ERBB-2 RECEPTORS	17.513
55	CT=ERBB-3 RECEPTOR	1.289
56	CT=ERBB-4 RECEPTOR	964
57	FT=EPIDERMAL GROWTH FACTOR, RECEPTOR	43.239
58	FT=EGF, RECEPTOR	8.814
59	(EGFR OR HER OR ERBB)/(TI; AB)	155.659
60	FT=(GEFITINIB OR IRESSA OR ZD1839 OR ZD-1839 OR "N-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)-7-METHOXY-6-(3-(4-MORPHOLINYLY)PROPOXY)-4-QUINAZOLINAMIDE")	5.287
61	(ERLOTINIB OR TARCEVA OR CP-358774 OR CP358774 OR CP-358,774 OR CP358,774 OR OSI-774 OR OSI774)	4.664
62	FT=(AFATINIB OR GIOTRIF OR BIBW-2992 OR BIBW2992)	458
63	53 TO 62	185.766
64	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	399.447

65	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	423.771
66	PLACEBO/(TI; AB; CT)	172.197
67	64 TO 66	678.614
68	DT=CLINICAL TRIAL	494.243
69	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.365
70	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.249
71	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI)	5.236.378
72	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.290.280
73	64 TO 72	5.636.039
74	52 AND 63 AND 73	3.608
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
75	CT=CARBOPLATIN	9.551
76	FT=(CARBOPLATIN OR CARBOSIN OR CARBOTEC OR ERCAR OR NEOCARBO OR PARAPLATIN# OR CARBOPLAT OR PLATINWAS OR RIBOCARBO OR BLASTOCARB OR NEALORIN OR CBDCA OR JM-8 OR JM8 OR NSC-241240 OR NSC241240 OR "CIS-DIAMMINE(CYCLOBUTANEDICARBOXYLATO)PLATINUM II")	14.069
77	CT=CISPLATIN	42.616
78	FT=(CISPLATIN OR DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM OR CIS-PLATINUM OR DICHLORODIAMMINEPLATINUM? OR CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM OR PLATINO# OR BIOCISPLATINUM OR PLATIDIAM OR NSC-119875 OR NSC119875 OR "CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM(II)")	60.301
79	FT=(PEMETREXED OR ALIMTA OR MTA OR LY-231514 OR LY231514 OR LY-231,514 OR LY231,514)	4.986
80	FT=(VINOELBIN OR NAVELBINE OR VINOELBINE, TARTRATE OR KW-2307 OR KW2307 OR "5'-NOR-ANHYDROVINBLASTINE")	451
81	CT=VINDESIN	1.257
82	FT=(VINDESIN# OR DESACETYLVINBLASTIN#, AMID? OR COMPOUND 112531 OR COMPOUND112531 OR ELDISIN# OR ENISON OR NSC-245467 OR NSC245467)	1.796
83	CT=ETOPOSIDE	14.791
84	FT=(ETOPOSID# OR ETOPOS OR EXITOP OR LASTET OR ONKOPOSID OR RIBOPOSID OR TOPOSAR OR VEPESID# OR CELLTOP OR EPOSIN OR ETOMEDAC OR ETO-GRY OR ETOGRY OR NSC-141540 OR NSC141540 OR VP 16-213 OR VP16213 OR VP-16 OR VP16 OR DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID?)	24.329
85	CT=IFOSFAMIDE	4.370
86	FT=(I##OS##AMID# OR ISO##OS##AMID# OR ISO-ENDOXAN OR ISOENDOXAN OR HOLOXAN OR NSC-109724 OR NSC109724 OR NSC-109,724 OR NSC109,724 OR ASTA Z 4942 OR ASTAZ4942)	6.472
87	CT=MITOMYCIN	10.958
88	FT=(MITOMYCIN# OR MITOCIN# OR AMETYCIN# OR MUTAMYCIN# OR NSC-26980 OR NSC26980)	20.232

89	FT=(DOCETAXEL OR DOCETAXOL OR TAXO#TERE OR NSC 628503 OR NSC628503 OR RP-56976 OR RP56976 OR "N-DEBENZOYL-N-TERT-BUTOXYCARBONYL-10-DEACETYLTAXOL")	11.846
90	CT=PACLITAXEL	20.671
91	FT=(PACLITAXEL OR ANZATAX OR TAXOL OR PAXENE OR PRAXEL OR ONXOL OR NSC-125973 OR NSC125973)	29.653
92	FT=(GEMCITABIN# OR GEMZAR OR DFDCYD OR LY-188011 OR LY188011 OR "2',2'-DIFLUORODEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2'-DIFLUOROCYTIDINE" OR "2',2'-DFDC" OR "2',2'-DIFLUORO-2'-DEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2',2'-DIFLUOROCYTIDINE-5'-O-MONOPHOSPHATE")	12.147
93	75 TO 92	141.614
94	74 AND 93	754
Medline Einträge zu <i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>		
95 ^c	94 AND LA=(ENGL; GERM)	702
Best Supportive Care		
96	CT=PALLIATIVE CARE	42.721
97	BEST? ?, CARE?./FT	15.227
98	(SUPPORTIV? OR PALLIATIV?)/(TI; AB)	89.142
99	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, CARE?./FT	95.401
100	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, THERAP?./FT	100.847
101	96 TO 100	284.256
102	74 AND 101	255
103	102 NOT 94	163
Medline Einträge zu <i>Best Supportive Care</i>		
104 ^c	103 AND LA=(ENGL; GERM)	159
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-45: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.</p> <p>c: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	16.12.2015	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (60) ^a	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
#^b	Suchbegriffe	Ergebnis
105	EM74	26.995.081
106	CT=NSCLC	21

107	CT=CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG	71.824
108	FT=NSCLC	42.027
109	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CARCINO?.)/FT	9.875
110	(NON-SMALL CELL ?, LUNG ? CANC?. OR NONSMALL CELL ?, LUNG ? CANC?.)/FT	77.791
111	106 TO 110	83.794
112	CT=EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR	50.186
113	CT=HER 2 RECEPTOR	30.378
114	CT=ERBB 1 RECEPTOR	50.186
115	CT=ERBB 2 RECEPTOR	30.378
116	CT=GEFITINIB	17.874
117	CT=ERLOTINIB	18.937
118	CT=AFATINIB	1.732
119	FT=EPIDERMAL GROWTH FACTOR, RECEPTOR	86.780
120	FT=EGF, RECEPTOR	10.047
121	(EGFR OR HER OR ERBB)/(TI; AB)	232.560
122	FT=(GEFITINIB OR IRESSA OR ZD1839 OR ZD-1839 OR "N-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)-7-METHOXY-6-(3-(4-MORPHOLINYL)PROPOXY)-4-QUINAZOLINAMIDE")	18.459
123	FT=(ERLOTINIB OR TARCEVA OR CP-358774 OR CP358774 OR CP-358,774 OR CP358,774 OR OSI-774 OR OSI774)	19.489
124	FT=(AFATINIB OR GIOTRIF OR BIBW-2992 OR BIBW2992)	1.798
125	112 TO 124	294.438
126	RANDOM?/(TI; AB)	1.031.496
127	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	360.296
128	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	163.153
129	126 TO 128	1.253.924
130	CT=CLINICAL TRIAL	857.903
131	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	66.389
132	CT=CLINICAL STUDY	115.643
133	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; TI)	10.236.193
134	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.920.355
135	126 TO 134	10.807.278
136	111 AND 125 AND 135	13.641

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
137	(CARBOPLATIN OR CARBOSIN OR CARBOTEC OR ERCAR OR NEOCARBO OR PARAPLATIN# OR CARBOPLAT OR PLATINWAS OR RIBOCARBO OR BLASTOCARB OR NEALORIN OR CBDCA OR JM-8 OR JM8 OR NSC-241240 OR NSC241240 OR "CIS-DIAMMINE(CYCLOBUTANEDICARBOXYLATO)PLATINUM II")/(TI; AB)	18.478
138	(CISPLATIN OR DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM OR CIS-PLATINUM OR DICHLORODIAMMINEPLATINUM? OR CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM OR PLATINO# OR BIOCISPLATINUM OR PLATIDIAM OR NSC-119875 OR NSC119875 OR "CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM(II)")/(TI; AB)	66.615
139	(PEMETREXED OR ALIMTA OR MTA OR LY-231514 OR LY231514 OR LY-231,514 OR LY231,514)/(TI; AB)	6.669
140	(VINOELBIN OR NAVELBINE OR VINOELBINE, TARTRATE OR KW-2307 OR KW2307 OR "5'-NOR-ANHYDROVINBLASTINE")/(TI; AB)	653
141	(VINDESIN# OR DESACETYLVINBLASTIN#, AMID? OR COMPOUND 112531 OR COMPOUND112531 OR ELDISIN# OR ENISON OR NSC-245467 OR NSC245467)/(TI; AB)	1.722
142	(ETOPOSID# OR ETOPOS OR EXITOP OR LASTET OR ONKOPOSID OR RIBOPOSID OR TOPOSAR OR VEPESID# OR CELLTOP OR EPOSIN OR ETOMEDAC OR ETO-GRY OR ETOGRY OR NSC-141540 OR NSC141540 OR VP 16-213 OR VP16213 OR VP-16 OR VP16 OR DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID?)/(TI;AB)	26.640
143	(I##OS##AMID# OR ISO##OS##AMID# OR ISO-ENDOXAN OR ISOENDOXAN OR HOLOXAN OR NSC-109724 OR NSC109724 OR NSC-109,724 OR NSC109,724 OR ASTA Z 4942 OR ASTAZ4942)/(TI; AB)	7.311
144	(MITOMYCIN# OR MITOCIN# OR AMETYCIN# OR MUTAMYCIN# OR NSC-26980 OR NSC26980)/(TI; AB)	18.221
145	(DOCETAXEL OR DOCETAXOL OR TAXO#TERE OR NSC 628503 OR NSC628503 OR RP-56976 OR RP56976 OR "N-DEBENZOYL-N-TERT-BUTOXYCARBONYL-10-DEACETYLTAXOL")/(TI; AB)	18.268
146	(PACLITAXEL OR ANZATAX OR TAXOL OR PAXENE OR PRAXEL OR ONXOL OR NSC-125973 OR NSC125973)/(TI; AB)	37.105
147	(GEMCITABIN# OR GEMZAR OR DFDCYD OR LY-188011 OR LY188011 OR "2',2'-DIFLUORODEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2'-DIFLUOROCYTIDINE" OR "2',2'-DFDC" OR "2',2'-DIFLUORO-2'-DEOXYCYTIDINE" OR "2'-DEOXY-2',2'-DIFLUOROCYTIDINE-5'-O-MONOPHOSPHATE")/(TI; AB)	18.268
148	137 TO 147	166.788
149	136 AND 148	2.162
150	149 NOT SU=MEDLINE	2.091
151	150 AND LA=(ENGL; GERM)	2.021
Best Supportive Care		
152	CT=BEST SUPPORTIVE CARE	61
153	CT=PALLIATIVE CARE	57.158
154	BEST? ?, CARE?./FT	21.555
155	(SUPPORTIV? OR PALLIATIV?)/(TI; AB)	124.628

156	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, CARE?./FT	120.181
157	(SUPPORT? OR RESCU? OR SYMPTOMAT? OR OPTIM?) ?, THERAP?./FT	148.231
158	152 TO 157	382.456
159	136 AND 158	890
160	159 NOT 149	642
161	160 NOT SU=MEDLINE	620
162	161 AND LA=(ENGL; GERM)	599
Entfernung von Duplikaten		
163	CCTR93; ME60; EM74	53.456.250
164	37 OR 45 OR 95 OR 104 OR 151 OR 162	3.810
165	check duplicates: unique in s=164	3.078
EMBASE Einträge zu <i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>		
166 ^c	153 AND 167	1.404
EMBASE Einträge zu <i>Best Supportive Care</i>		
169 ^c	162 AND 165	484
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p> <p>b: Suchschritt 1-104: Siehe Suche in Cochrane- und Medline-Datenbank.</p> <p>c: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.</p>		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Term] Study Type: All Studies
Treffer	32

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
Treffer	8

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
Treffer	33

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Title] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Active substance] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Product name/code] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Textfelder]
Treffer	4

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 UntersuchungenSuche nach weiteren Untersuchungen mit Osimertinib

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Term] Study Type: All Studies
Treffer	32

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
Treffer	8

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
Treffer	33

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Title] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Active substance] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Product name/code] AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Textfelder]
Treffer	4

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	EGFR OR "Epidermal Growth Factor Receptor" OR HER1 OR ErbB1 [Search Term] "non small cell lung cancer" OR NSCLC OR "carcinoma non small cell lung" [Conditions] Study Type: All Studies
Treffer	548

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	("non small cell lung cancer" OR NSCLC OR "carcinoma non small cell lung") AND (EGFR OR "Epidermal Growth Factor Receptor" OR HER1 OR ErbB1) [Search]
Treffer	187

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	NSCLC AND Epidermal Growth Factor Receptor OR NSCLC AND ErbB-1 OR carcinoma non small cell lung AND Epidermal Growth Factor Receptor OR carcinoma non small cell lung AND ErbB-1 [Search]
Treffer	581

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	16.12.2015
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR NSCLC OR carcinoma non small cell lung AND EGFR [Textfelder] non small cell lung cancer OR NSCLC OR carcinoma non small cell lung AND epidermal growth factor receptor [Textfelder]
Treffer	78

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.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente ^a	Ausschlussgrund
1	Castellanos EH, Horn L, Castellanos EH, Horn L. Generations of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Perils and Progress. Current Treatment Options in Oncology. 2015;16(10).	Publikationstyp
2	Finlay MRV, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. Journal of medicinal chemistry. 2014;57(20):8249-67.	Studientyp
3	Jänne PA, Chih-Hsin Yang J, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015; 372(18):1689-99.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)
4	Stinchcombe TE, Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. F1000Prime Reports. 2014;6.	Publikationstyp

a: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen für Osimertinib

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente ^a	Ausschlussgrund
1	American Association for Cancer Research. AZD9291 could be an option for NSCLC. Cancer Discovery. 2014;4(8).	Publikationstyp
2	Chia PL, John T, Chia PL, John T. Vortex Keratopathy Presumed Secondary to AZD9291. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(12):1807-8.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente ^a	Ausschlussgrund
3	Finlay MRV, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spares the wild type form of the receptor. Journal of medicinal chemistry. 2014;57(20):8249-67.	Studientyp
4	Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(18):1689-99.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)
5	Jiang T, Zhou C, Jiang T, Zhou C. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer. Translational lung cancer research. 2014;3(6):370-2.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)
6	Riely GJ, Yu HA, Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(10):2221-6.	Publikationstyp
7	Worley S, Worley S. Lung cancer research is taking on new challenges: Knowledge of tumors' molecular diversity is opening new pathways to treatment. P and T. 2014;39(10):698-704.	Publikationstyp

A: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
<i>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes</i>		
1	LUX-lung 5: A randomized, open-label, phase III trial of afatinib (A) plus paclitaxel (P) versus investigator's choice of chemotherapy (ICC) in patients (PTS) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who had progressed on erlotinib/ gefitinib (E/G) and afatinib. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2014;12:13-4.	Publikationstyp
2	Chang MH, Ahn JS, Lee J, Kim KH, Park YH, Han J, et al. The efficacy of pemetrexed as a third- or fourth-line therapy and the significance of thymidylate synthase expression in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2010;69(3):323-9.	Studienpopulation
3	Chen YM, Shih JF, Fan WC, Wu CH, Chou KT, Tsai CM, et al. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA. 2011;74(5):209-14.	Studienpopulation
4	Chung FT, Lee KY, Fang YF, Shieh MH, Lin SM, Yu CT, et al. Low-dose weekly docetaxel is as tolerable as pemetrexed in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. Chemotherapy. 2011;57:147-55.	Studienpopulation
5	Dai H, Xu L, Xia C, Chen W. A randomized clinical study of gefitinib and pemetrexed as second line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. Chinese Journal of Lung Cancer. 2013;16(8):405-10.	Publikationstyp
6	de Boer RH, Arrieta O, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. Journal of clinical oncology. 2011;29(8):1067-74.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
7	Di Maio M, Leighl NB, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, et al. Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology</i> . 2012;7(12):1830-44.	Studienpopulation
8	Dong L, Han ZF, Feng ZH, Jia ZY, Dong L, Han ZF, et al. Comparison of pemetrexed and docetaxel as salvage chemotherapy for the treatment for nonsmall-cell lung cancer after the failure of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. <i>The Journal of international medical research</i> . 2014;42(1):191-7.	Studienpopulation
9	Eccles BK, Geldart TR, Laurence VM, Bradley KL, Lwin MT, Eccles BK, et al. Experience of first- and subsequent-line systemic therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> . 2011;3:163-70.	Studienpopulation
10	Gadgeel SM, Gadgeel SM. The optimal chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer patients. <i>Current Oncology Reports</i> . 2011;13:272-9.	Publikationstyp
11	Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S, et al. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation</i> . 2013;22(5):1015-26.	Studienpopulation
12	Girard N, Jacoulet P, Gagnet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2009;4(12):1544-9.	Studienpopulation
13	Gridelli C, Butts C, Ciardiello F, Feld R, Gallo C, Perrone F. An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial. <i>Clinical lung cancer</i> . 2008;9(4):235-8.	Publikationstyp
14	Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2012;30(24):3002-11.	Studienpopulation
15	Hasegawa Y, Miura D, Kitamura C, Suzuki T, Kobayashi K, Sato N. A randomized phase II trial of gemcitabine plus carboplatin: Biweekly versus standard schedules in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Chemotherapy</i> . 2013;59(5):346-53.	Studienpopulation
16	Heist RS, Fidias P, Huberman M, Ardman B, Sequist LV, Temel JS, et al. A phase II study of oxaliplatin, pemetrexed, and bevacizumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2008;3:1153-8.	Studienpopulation
17	Hotta K, Sasaki J, Saeki S, Takigawa N, Katsui K, Takayama K, et al. Gefitinib Combined With Standard Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The LOGIK0902/OLCSG0905 Intergroup Study Protocol. <i>Clinical lung cancer</i> . 2015.	Publikationstyp
18	Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i> . 2011;50(4):582-8.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
19	Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. <i>Cancer</i> . 2013;119(15):2754-64.	Studienpopulation
20	Kulesza P, Ramchandran K, Patel JD, Kulesza P, Ramchandran K, Patel JD. Emerging concepts in the pathology and molecular biology of advanced non-small cell lung cancer. <i>American Journal of Clinical Pathology</i> . 2011;136:228-38.	Studienpopulation
21	Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2013;105(9):595-605.	Studienpopulation
22	Miyuchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, et al. Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). <i>Japanese journal of clinical oncology</i> . 2015;45(7):670-6.	Studienpopulation
23	Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E, Pan IW, Mallick R, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2013;82(3):469-76.	Studienpopulation
24	Popat S, Mellemaard A, Fahrback K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Future oncology (London, England)</i> . 2015;11(3):409-20.	Studienpopulation
25	Schiller JH, von Pawel J, Schütt P, Ansari RH, Thomas M, Saleh M, et al. Pemetrexed with or without matuzumab as second-line treatment for patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. <i>Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2010;5(12):1977-85.	Studienpopulation
26	Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> . 2015.	Studienpopulation
27	Shi SB, Hu RH, Qi JL, Tang XY, Tian J, Li R, et al. Treatment of stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with Pemetrexed plus Oxaliplatin after failure of Erlotinib as second-line treatment. <i>Medical oncology (Northwood, London, England)</i> . 2013;30(2):550.	Studienpopulation
28	Sculier JP, Moro-Sibilot D, Soulier JP, Moro-Sibilot D. First- And second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. <i>European Respiratory Journal</i> . 2009;33:915-30.	Publikationstyp
29	Sun JM, Lee KW, Kim JH, Kim YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 2009;39:27-32.	Studienpopulation
30	Sun JM, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, et al. The relationship between response to previous systemic treatment and the efficacy of subsequent pemetrexed therapy in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2010;68(3):427-32.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
31	Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest. 2009;135(6):1596-609.	Studienpopulation
32	Toschi L, Cappuzzo F, Toschi L, Cappuzzo F. Gemcitabine for the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. OncoTargets and Therapy. 2009;2:209-17.	Publikationstyp
33	Velez M, Arango BA, Perez CA, Santos ES, Velez M, Arango BA, et al. Safety and efficacy of pemetrexed in maintenance therapy of non-small cell lung cancer. Clinical Medicine Insights: Oncology. 2012;6:117-24.	Publikationstyp
34	Xu W, Jin C, Dai X, Lv X, Xu W, Jin C, et al. A meta-analysis of erlotinib versus docetaxel for advanced nonsmall-cell lung cancer with poor prognosis. Indian journal of cancer. 2015;52 Suppl:12-6.	Studienpopulation
35	Xu YH, Mei JS, Zhou J, Xu YH, Mei JS, Zhou J. Randomized study of gefitinib versus pemetrexed as maintenance treatment in patients with advanced glandular non-small cell lung cancer. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(4):6242-6.	Studienpopulation
36	Zhao YL, Han S, Pu R, Shi LW, Zhao YL, Han S, et al. The comparisons of the efficacy and toxicity between gefitinib and docetaxel for patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. Indian journal of cancer. 2014;51 Suppl 3:86-91.	Studienpopulation
37	Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H, Zhong A, Xiong X, et al. The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. Drug design, development and therapy. 2015;9:3685-93.	Studienpopulation
Best Supportive Care		
38	Faehling M, Eckert R, Kamp T, Kuom S, Griese U, Sträter J, et al. EGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment beyond progression in long-term Caucasian responders to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a case-control study of overall survival. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2013;80(3):306-12.	Studienpopulation
39	Kobayashi K, Hagiwara K, Kobayashi K, Hagiwara K. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and personalized therapy in advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Targeted oncology. 2013;8(1):27-33.	Publikationstyp
40	Kuo CH, Lin SM, Lee KY, Chung FT, Hsieh MH, Fang YF, et al. Subsequent chemotherapy improves survival outcome in advanced non-small-cell lung cancer with acquired tyrosine kinase inhibitor resistance. Clinical lung cancer. 2010;11(1):51-6.	Studienpopulation
41	Lester JF, Agulnik J, Akerborg O, Chouaid C, De Geer A, Finnern HW, et al. What constitutes best supportive care in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients?-Results from the lung cancer economics and outcomes research (LUCEOR) study. Lung Cancer. 2013;82:128-35.	Studienpopulation
42	Luo D, Huang M, Zhang X, Yu M, Zou B, Li Y, et al. Salvage treatment with erlotinib after gefitinib failure in advanced non-small-cell lung cancer patients with poor performance status: A matched-pair case-control study. Thoracic Cancer. 2012;3:27-33.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
43	Paz-Ares L, Hirsh V, Zhang L, de Marinis F, Yang JC, Wakelee HA, et al. MISSION Trial - A phase III, multi-center, placebo-controlled trial of sorafenib in patients with relapsed or refractory predominantly non-squamous NSCLC after 2 or 3 previous treatment regimens. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015.	Studienpopulation
44	Qiao X, Zhang Y, Wang J, Nong J, Li X, Yang X, et al. Subsequent treatment of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure in patients with advanced lung adenocarcinoma. Thoracic Cancer. 2015;6:678-86.	Endpunkte (keine verwertbaren Daten verfügb.)
45	Yang X, Yang K, Kuang K, Yang X, Yang K, Kuang K. The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review. Current Oncology Reports. 2014;16.	Studienpopulation
46	Yuan D, Wei S, Lu Y, Zhang Y, Miao X, Zhan P, et al. Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Chinese Medical Journal. 2012;125:3143-9.	Studienpopulation
47	Zhang C, Huang C, Wang J, Wang X, Li K, Zhang C, et al. Maintenance or Consolidation Therapy for Non--Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis Involving 5841 Subjects. Clinical lung cancer. 2015;16(5):15-23.	Studienpopulation
A: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.		

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 ^a	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT01951599	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. 18-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599	Studienpopulation
2	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. 7-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944	Endpunkte
3	NCT01802632 (D5160C00001, AURA)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632	Studientyp (keine RCT)
4	NCT02143466	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. 31-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Intervention
5	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. 23-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
6	NCT02151981 (D5160C00003, AURA3)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
7	NCT02224053	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. 15-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
8	NCT02228369	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
9	NCT02529995	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
10	NCT02094261 (D5160C00002, AURA2)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261	Studientyp (keine RCT)
11	NCT02442349	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
12	NCT02096679	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679	Studienpopulation
13	NCT02454933 (D5165C00001, CAURAL)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Publikationstyp (keine Daten, Studie abgebrochen)
14	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. 10-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770	Studienpopulation
15	NCT02317016	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Endpunkte
16	NCT02197234	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
17	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). 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
18	NCT02197247	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Intervention
19	NCT02163733	AstraZeneca. 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. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
20	NCT02296125 (D5160C00007, FLAURA)	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Studienpopulation
21	NCT02511106 (D5164C00001, ADAURA)	AstraZeneca Parexel. 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. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Studienpopulation
22	NCT02474355 (D5160C00022, ASTRIS)	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
23	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. 6-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
24	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Studienpopulation
25	NCT02179671	AstraZeneca Quintiles. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671	Studienpopulation
26	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. 31-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
27	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
28	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Nectinumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
29	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas. 11-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
30	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: TORC1/2 Inhibitor INK128 and EGFR Inhibitor AZD9291 in Treating Patients With Advanced EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 5-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
31	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Intervention
32	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 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. 20-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<i>PharmNet.Bund</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt. Aus diesem Grund sind zu den Registern ICTRP, EU CTR und PharmNet.Bund keine Einträge gemacht worden.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen für Osimertinib

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT01951599	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. 18-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599	Studienpopulation
2	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. 7-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944	Endpunkte
3	NCT02143466	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. 31-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Intervention
4	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. 23-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
5	NCT02151981 (D5160C00003, AURA3)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
6	NCT02224053	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. 15-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053	Studienpopulation
7	NCT02228369	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
8	NCT02529995	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
9	NCT02442349	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
10	NCT02096679	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679	Studienpopulation
11	NCT02454933 (D5165C00001, CAURAL)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Publikationstyp (keine Daten, Studie abgebrochen)
12	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. 10-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770	Studienpopulation
13	NCT02317016	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Endpunkte
14	NCT02197234	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Endpunkte
15	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). 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
16	NCT02197247	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Intervention
17	NCT02163733	AstraZeneca. 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. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
18	NCT02296125 (D5160C00007, FLAURA)	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Studienpopulation
19	NCT02511106 (D5164C00001, ADAURA)	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Studienpopulation
20	NCT02474355 (D5160C00022, ASTRIS)	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
21	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line Standard of Care Registry. 6-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
22	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Studienpopulation
23	NCT02179671	AstraZeneca Quintiles. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671	Studienpopulation
24	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. 31-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267	Intervention
25	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
26	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
27	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas. 11-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
28	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: TORC1/2 Inhibitor INK128 and EGFR Inhibitor AZD9291 in Treating Patients With Advanced EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 5-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
29	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Intervention
30	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 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. 20-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<i>PharmNet.Bund</i>			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt. Aus diesem Grund sind zu den Registern ICTRP, EU CTR und PharmNet.Bund keine Einträge gemacht worden.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>			

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT00029003	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 27-2-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029003	Population
2	NCT00034346	Amgen. ClinicalTrials.gov: ABX-EGF in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). 20-12-2007. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034346	Population
3	NCT00034541	ImClone LLC University of Colorado, D.G.H.I.I.I. ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. 8-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034541	Population
4	NCT00036647	OSI Pharmaceuticals NCIC Clinical Trials Group Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: OSI-774 (Tarceva) in Treating Patients With Stage III or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 12-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036647	Population
5	NCT00042835	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 31-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042835	Population
6	NCT00043823	M.D.Anderson Cancer Center Genentech, I.V.-I.C.C. ClinicalTrials.gov: Avastin and Tarceva for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. 18-4-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043823	Population
7	NCT00048087	M.D.Anderson Cancer Center AstraZeneca Aventis Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Iressa/Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer. 27-7-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048087	Population
8	NCT00049543	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IB, II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Was Completely Removed by Surgery. 19-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049543	Population
9	NCT00062101	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Celecoxib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 5-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062101	Population
10	NCT00063258	M.D.Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Tarceva Surgery for Resectable Stage IIIA(N2) and IIIB (T4 N2) Non-Small-Cell Lung Cancer. 5-5-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063258	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT00063388	ImClone LLC Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Phase II Study in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. 8-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063388	Population
12	NCT00063895	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer, or Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. 8-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063895	Population
13	NCT00072072	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Celecoxib and Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 19-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072072	Population
14	NCT00072631	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva (Trademark), OSI-774) in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 12-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072631	Population
15	NCT00073008	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral GW572016 In Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 17-3-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073008	Population
16	NCT00079235	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: CCI-779 in Treating Patients With Stage IIIB (With Pleural Effusion) or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 15-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079235	Population
17	NCT00084409	University of Colorado, D.N.C.I.N. ClinicalTrials.gov: Iloprost in Preventing Lung Cancer in Patients at High Risk for This Disease. 5-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084409	Population
18	NCT00085280	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 28-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085280	Population
19	NCT00085501	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: S0342: Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 30-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085501	Population
20	NCT00085839	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: Erlotinib vs. Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 2. 6-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085839	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT00087269	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage I-III A Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. 4-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087269	Population
22	NCT00097227	ImClone LLC Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Trial of Carboplatin/Paclitaxel/Cetuximab in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 8-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097227	Population
23	NCT00101920	Amgen. ClinicalTrials.gov: ABX-EGF as Second Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). 14-10-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101920	Population
24	NCT00124280	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study Investigating the Effect of Everolimus Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 26-11-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124280	Intervention
25	NCT00125359	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Ligand Pharmaceuticals Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin Oral Capsules in Patients With Advanced Lung Cancer. 11-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125359	Population
26	NCT00125372	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Ligand Pharmaceuticals Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin in Stage I-II Lung Cancer. 14-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125372	Population
27	NCT00126581	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126581	Population
28	NCT00148798	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: Study of Cisplatin/Vinorelbine +/- Cetuximab as First-line Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (FLEX). 13-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148798	Population
29	NCT00173524	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Pharmacoeconomic Assessment IRESSA® in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). 18-5-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173524	Population
30	NCT00173875	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Iressa as a First-Line Treatment in Chemonaive Patients With Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. 27-7-2007. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173875	Population
31	NCT00188617	University Health Network, T.A. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study Of Neoadjuvant Iressa Treatment In Stage 1 NSCLC. 5-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188617	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT00228358	University of Washington National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide or Denileukin Diftitox Followed By Expanding a Patient's Own T Cells in the Laboratory in Treating Patients With HER-2/Neu Overexpressing Metastatic Breast Cancer, Ovarian Cancer, or Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With HER-2/Neu Vaccine. 7-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228358	Population
33	NCT00252707	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Iressa 2nd Line Phase III Study in Japan. 14-12-2007. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252707	Population
34	NCT00254384	M.D.Anderson Cancer Center Sanofi Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant, Tarceva, Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 13-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254384	Population
35	NCT00265317	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Testing If Erlotinib Plus SU011248 (Sunitinib) Is Better Than Erlotinib Alone. 31-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317	Population
36	NCT00266877	Puma Biotechnology, I. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety Of HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 10-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266877	Population
37	NCT00294762	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva) as a Single Agent or Intercalated With Combination Chemotherapy in Patients With EGFR Positive NSCLC. 6-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294762	Population
38	NCT00312377	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: ZACTIMA (an Anti-EGFR / Anti-VEGF Agent) Combined With Docetaxel Compared to Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer. 29-8-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312377	Population
39	NCT00321815	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Trial Of Erlotinib With Or Without PF-3512676 In Advanced Non Small Cell Lung Cancer. 16-12-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321815	Intervention
40	NCT00339586	AZ-VUB Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: First-Line EGFR-1 Tyrosine Kinase Inhibition in Patients With NSCLC With Mutant EGFR Gene. 19-6-2006. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339586	Population
41	NCT00343187	Allergan. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of ACZONEa, (Dapsone) Gel, 5% As a Treatment For Tarceva® (Erlotinib)Related Rash. 27-5-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343187	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	NCT0035945	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Study of BMS-275183 in Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer). 27-2-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359450	Population
43	NCT00364780	Kadmon Corporation, L. ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. 24-1-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364780	Population
44	NCT00370383	Agennix. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Sequential Satraplatin & Erlotinib to Erlotinib in Unresectable Stage 3/4 Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). 31-7-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370383	Population
45	NCT00372515	David M.Jackman, M.A.M.G.H.D.-F.C.I. ClinicalTrials.gov: High Dose Gefitinib for the Treatment of Carcinomatous Meningitis in Adult Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Known or Suspected EGFR Mutations. 20-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372515	Population
46	NCT00373425	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) After Surgery With or Without Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Positive Tumors. 1-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373425	Population
47	NCT00385996	Weill Medical College of Cornell University OSI Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Preoperative Tarceva (Erlotinib) for Stages I/II Non-Small Cell Lung Cancer. 13-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385996	Population
48	NCT00390429	University of California, D.N.C.I.N.G.I.A.P. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer or Other Solid Tumors. 27-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390429	Population
49	NCT00397384	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer. 28-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397384	Population
50	NCT00402896	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Malignant Pleural Effusion With ZD6474. 20-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402896	Population
51	NCT00404924	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: ZD6474 (ZACTIMA [®] , ^ε) Phase III Study in EGFR Failures. 9-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404924	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT00411047	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 12-5-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411047	Population
53	NCT00418886	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Comparing ZD6474 in Combination With Pemetrexed and Pemetrexed Alone in 2nd Line NSCLC Patients. 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418886	Population
54	NCT00444015	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Phase I Dasatinib/Erlotinib in Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 21-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444015	Population
55	NCT00446225	Spanish Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov: Phase III Study (Tarceva®) vs Chemotherapy to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Mutations in the TK Domain of EGFR. 8-3-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446225	Population
56	NCT00452075 (ML 20539)	Rigshospitalet, D.H.-L.R. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) for Patients Unfit for Chemotherapy. 10-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452075	Population
57	NCT00452244	National Cancer Center, K. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Simvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 15-9-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452244	Population
58	NCT00460551	Genmab. ClinicalTrials.gov: Zalutumumab in Combination With Chemo-Radiation in a Certain Type of Lung Cancer. 5-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460551	Population
59	NCT00462995	University Health Network, T.H.-L.R. ClinicalTrials.gov: Surgery for Early Lung Cancer With Preoperative Erlotinib (Tarceva): A Clinical Phase II Trial (SELECT). 26-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462995	Population
60	NCT00492206	University of Pittsburgh Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab With Radiation Followed by Consolidation Chemotherapy for NSCLC. 16-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492206	Population
61	NCT00499655	City of Hope Medical Center OSI Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Celecoxib in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer. 29-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499655	Population
62	NCT00503971	Spanish Lung Cancer Group Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: Phase I/II of Oral Vorinostat Combination With Erlotinib in NSCLC Patients With EGFR Mutations With DP After Erlotinib. 19-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503971	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT00522145	Kadmon Corporation, L. ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Responding to Treatment With Gefitinib or Erlotinib. 24-1-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522145	Intervention
64	NCT00525148	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations. 12-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	Population
65	NCT00550173	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. 10-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550173	Population
66	NCT00550537	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Proteomic Profiling in Predicting Response in Patients Receiving Erlotinib for Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 20-7-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550537	Population
67	NCT00556322	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 4-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556322	Population
68	NCT00556712	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 27-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556712	Population
69	NCT00563784	M.D.Anderson Cancer Center Genentech, I.U.S.D.o.D. ClinicalTrials.gov: TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 20-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784	Population
70	NCT00567359	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Patients With Resected, Early Stage NSCLC With Confirmed Mutations in the EGFR. 27-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567359	Population
71	NCT00568841	Lung Cancer Group Cologne. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Sequential Positron Emission Tomography (PET) in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 16-9-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568841	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
72	NCT00569296	Roger Williams Medical Center. ClinicalTrials.gov: Laboratory-Treated Autologous Lymphocytes, Aldesleukin, and GM-CSF in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 24-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569296	Population
73	NCT00570401	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Dasatinib in Treating Patients With Advanced Lung Cancer That Is No Longer Responding to Erlotinib or Gefitinib. 29-4-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570401	Intervention
74	NCT00577707	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Chemotherapy for Patients With Stage IB-III A NSCLC With EGFR Mutations (ECON). 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577707	Population
75	NCT00579683	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Registry for Patients With Acquired Resistance to Small Molecule Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. 22-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579683	Intervention
76	NCT00585533	University of Utah. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Tarceva for Untreated, Good Prognosis Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 23-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585533	Population
77	NCT00588445	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene. 21-9-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588445	Population
78	NCT00596648	Exelixis. ClinicalTrials.gov: A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. 17-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596648	Intervention
79	NCT00600587	Guangdong Provincial People's Hospital. ClinicalTrials.gov: Induction Erlotinib Therapy in Stage III A (N2) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 23-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600587	Population
80	NCT00608868	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: SELINE: Second-Line Iressa Phase IV Study in NSCLC Patients. 29-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608868	Intervention
81	NCT00614809	Guangdong Provincial People's Hospital. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Gefitinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. 13-2-2008. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614809	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	NCT00615758	Hellenic Oncology Research Group University Hospital of Crete. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as 1st Line Treatment in NSCLC Stage IIIB/IV. 14-12-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615758	Population
83	NCT00619424	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study Of Pazopanib With Either Erlotinib Or Pemetrexed In Patients With Advanced Solid Tumors. 31-5-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619424	Population
84	NCT00620269	National Cancer Center, K.R.P.A.P. ClinicalTrials.gov: Induction Chemotherapy Followed by CCRT According to EGFR Mutation Status in NSCLC III. 4-11-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620269	Population
85	NCT00622674	Masonic Cancer Center, U.o.M. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. 13-4-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622674	Population
86	NCT00637910	Fatebenefratelli and Ophthalmic Hospital Mario Negri Institute for Pharmacological Research Niguarda Hospital. ClinicalTrials.gov: Tarceva Italian Lung Optimization tRial. 23-2-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637910	Population
87	NCT00652340	Tragara Pharmaceuticals, I. ClinicalTrials.gov: APRiCOT-L: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apricoxib With Erlotinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. 13-3-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652340	Population
88	NCT00660816	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Pemetrexed or Docetaxel With or Without Erlotinib in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660816	Population
89	NCT00663689	Guangdong Provincial People's Hospital. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Erlotinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. 21-4-2008. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663689	Population
90	NCT00673569	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Laboratory Test in Predicting Response to Erlotinib in Patients With Relapsed Metastatic or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer That Did Not Respond to Previous Treatment. 5-8-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673569	Population
91	NCT00692640	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL147 (SAR245408) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. 22-3-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692640	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT00694603	Lecia V. Sequist Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center St. Joseph Hospital Health Center Bristol-Myers Squibb Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: Cetuximab as Therapy for Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Received Prior Therapy. 2-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694603	Population
93	NCT00704392	Exelixis. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL647 and XL147 Administered in Combination Daily in Adults With Solid Tumors. 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704392	Population
94	NCT00707252	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport Polyphenon E International, I. ClinicalTrials.gov: Study of Polyphenon E in Addition to Erlotinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. 20-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707252	Population
95	NCT00708448	University of Utah. ClinicalTrials.gov: Early Prediction of Therapeutic Response to Targeted Therapy in Stage IIIB/IV or Recurrent Lung Cancer Patients. 11-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708448	Population
96	NCT00711594	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. 13-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	Intervention
97	NCT00717002	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutations in the Blood of Patients With Non-small Cell Lung Cancer: a Feasibility Study. 10-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717002	Population
98	NCT00717847	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: A Study of Serum Protein Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib or Erlotinib. 10-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717847	Population
99	NCT00728390	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Safety And Efficacy Study Of The Combination Of Oral PF-00299804 And Intravenous CP-751,871 Given Every 3 Weeks. 7-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728390	Population
100	NCT00730925	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. 24-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT00735826	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Validate Molecular Targets of Vorinostat in Patients With Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer. 2-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735826	Population
102	NCT00743938	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: A Comparison Between BMS-690514 and Erlotinib in Patients Who Were Previously Treated for NSCLC. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743938	Population
103	NCT00750698	Syndax Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Exploratory Study of Erlotinib and SNDX-275 in Patients With Non-small Cell Lung Carcinoma Who Are Progressing on Erlotinib. 17-3-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750698	Population
104	NCT00752076	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutation in Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer Patients and Cancer Cell Lines Establishment. 25-11-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752076	Population
105	NCT00754923	Ohio State University Comprehensive Cancer Center Bayer. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Treating Non-Smokers or Former Light Smokers With Relapsed or Refractory Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. 14-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754923	Population
106	NCT00762034	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed, Carboplatin and Bevacizumab in Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. 10-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762034	Population
107	NCT00768131	Eli Lilly and Company ImClone LLC. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Whether EGFR Status by FISH Can Predict Results in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Cetuximab, Carboplatin and Paclitaxel. 26-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768131	Population
108	NCT00769067	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen. 22-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769067	Population
109	NCT00775385	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. ClinicalTrials.gov: TAIlored Post-Surgical Therapy in Early Stage NSCLC. 12-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775385	Population
110	NCT00777699	Sanofi. ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL765 (SAR245409) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. 2-2-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777699	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT00779389	University of Pittsburgh. ClinicalTrials.gov: Comparison of Biomarker Modulation by Inhibition of EGFR and/or SRC Family. 17-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779389	Population
112	NCT00783471	Hellenic Cooperative Oncology Group. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Intermittent-Erlotinib (Tarceva®) In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 15-6-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783471	Population
113	NCT00796549	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. 21-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	Population
114	NCT00807066	Fondazione Humanitas per la Ricerca. ClinicalTrials.gov: Randomized Gefitinib Trial. 20-4-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807066	Population
115	NCT00809237	National University Hospital, S.M.G.H.A. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine and Gefitinib to Treat Lung Cancer. 8-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809237	Population
116	NCT00815971	Aarhus University Hospital University of Aarhus The Ministry of Science, T.a.I.D.H.-L.R. ClinicalTrials.gov: Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Gene in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) and the Relation to Response of Treatment With Erlotinib. 30-12-2008. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815971	Intervention
117	NCT00818441	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Dacomitinib (PF-00299804) As A Single Oral Agent In Selected Patients With Adenocarcinoma Of The Lung. 17-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818441	Intervention
118	NCT00820417	Harrison Clinical Research Merck KGaA AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Study of the Combination Cetuximab/Gefitinib. 9-1-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820417	Population
119	NCT00824746	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of Gefitinib Retreatment in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 22-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824746	Intervention
120	NCT00830245	Clinical Research Center for Solid Tumor, K.S.N.U.H.K.C.S.G. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy of Erlotinib for Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. 25-7-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830245	Population
121	NCT00831454	Armando Santoro, M.I.C.H. ClinicalTrials.gov: Identification of EGFR-TKIs Sensitivity or Resistance Markers in NSCLC May Help in Optimal Patient Selection. 27-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831454	Endpunkt

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	NCT00836160	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Comparing Efficacy Between Anti-microtubule and Non-anti-microtubule as 3th Therapy After 2nd Line EGFR-TKI Therapy. 19-9-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836160	Population
123	NCT00842712	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: Cilengitide and Cetuximab in Combination With Platinum-based Chemotherapy as First-line Treatment for Subjects With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 29-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842712	Population
124	NCT00855894	Genentech, I.R.P.A. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-small Cell Lung Cancer. 14-5-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855894	Population
125	NCT00861627	Oncolytics Biotech. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of REOLYSINÂ® in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861627	Intervention
126	NCT00874419	Tongji University Sun Yat-sen University Shanghai Chest Hospital RenJi Hospital Guangdong Provincial People's Hospital Peking Union Medical College Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation. 23-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874419	Population
127	NCT00883480	Spanish Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov: Individualized Treatment Based on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Level of BRCA1 Expression in Advanced Adenocarcinoma. 16-4-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883480	Population
128	NCT00891579	Chinese Society of Lung Cancer. ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. 7-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891579	Population
129	NCT00898924	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor and K-ras Mutations in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 16-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898924	Population
130	NCT00899756	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in the Blood of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 7-7-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899756	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	NCT00900328	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Study of Tumor Samples From Patients With Lung Cancer. 23-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900328	Endpunkt
132	NCT00903292	National Cheng-Kung University Hospital. ClinicalTrials.gov: Tailored Second Line Treatment by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. 15-5-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903292	Population
133	NCT00907699	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Laboratory Study Using Samples From Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated on Clinical Trial CASE-2507. 23-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907699	Population
134	NCT00910676	Centre Oscar Lambret Roche Pharma AG. ClinicalTrials.gov: Study About Preventive Treatment of Folliculitis Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. 30-7-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910676	Population
135	NCT00922025	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Multicentre Study to Explore the Correlation Between Smoking Pattern and Clinical Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Male Patients. 26-9-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922025	Population
136	NCT00922584	Chinese Society of Lung Cancer. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor. 19-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922584	Population
137	NCT00946712	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab and/or Cetuximab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 1-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946712	Population
138	NCT00949650	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	Population
139	NCT00950365	Montefiore Medical Center Eli Lilly and Company OSI Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Erlotinib as Second-line Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 30-7-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950365	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
140	NCT00958555	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: A Study of Predictive and Prognostic Markers in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. 13-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958555	Population
141	NCT00971191	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study In Patients Who Will Undergo Surgical Removal Of Non-Small Cell Lung Cancer To Evaluate Molecular Changes That Occur In Tumor Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804. 21-6-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971191	Population
142	NCT00973310	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Concurrent With Radiation Therapy in Non-small-cell Lung Cancer. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973310	Population
143	NCT00977470	Massachusetts General Hospital Stanford University Yale University University of Maryland Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Erlotinib With or Without Hydroxychloroquine in Chemo-Naive Advanced NSCLC and (EGFR) Mutations. 16-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977470	Population
144	NCT00979212	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Panitumumab in Treating Patients With Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (Cetuximab Closed as of 05/14/10). 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979212	Population
145	NCT00981058	Eli Lilly and Company Parexel PPD Medidata Solutions Laboratory Corporation of America University of Colorado, D.T.F.S.I.C.R.P.B.S.I.G.I. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin. 11-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981058	Population
146	NCT00982111	Eli Lilly and Company Quintiles Parexel PPD Medidata Solutions Laboratory Corporation of America University of Colorado, D.T.F.S.P.B.I.S.I.G. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin. 11-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111	Population
147	NCT00983047	Biotech Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab Plus Docetaxel in Chemotherapy-Refractory/Resistant Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 25-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983047	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
148	NCT00983307	Thomas Jefferson University Genentech, I. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib Plus Radiotherapy (RT) for Patients With Advanced or Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. 26-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983307	Intervention
149	NCT00985998	Biotech Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Cisplatin and Docetaxel for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985998	Intervention
150	NCT00986284	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Status Based Gefitinib Neoadjuvant Therapy in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 23-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986284	Population
151	NCT00988169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ascenta Therapeutics. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988169	Population
152	NCT00993499	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sunitinib (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. 4-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993499	Intervention
153	NCT00994123	Merrimack Pharmaceuticals Sanofi. ClinicalTrials.gov: A Study of MM-121 Combination Therapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 15-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994123	Population
154	NCT00997230	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Epidemiological and Scientific Evaluation of EGFR Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or m. 25-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997230	Population
155	NCT00997334	David M.Jackman, M.B.I.D.M.C.B.a.W.H.G.I.D.-F.C.I. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Therapy and Subsequent Development of Mechanisms of Secondary Resistance in Patients With NSCLC. 12-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997334	Population
156	NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group. ClinicalTrials.gov: PF-00299804 in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Not Responded to Standard Therapy for Advanced or Metastatic Cancer. 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000025	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	NCT01000428	Asan Medical Center. ClinicalTrials.gov: The Role of Positron Emission Tomography (PET) During Erlotinib Treatment for Non-small Cell Lung Cancer. 23-10-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000428	Population
158	NCT01000740	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Study on the Long Term Survivals in an Expand Access Program (EAP) of Iressa. 20-5-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000740	Population
159	NCT01003899	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. 5-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	Population
160	NCT01004731	University of Alabama at Birmingham ImClone LLC. ClinicalTrials.gov: Study of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) Antibody, Cetuximab, in Combination With Gemcitabine/Carboplatin in Patients With Stage IV Lung Cancer. 25-6-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004731	Population
161	NCT01023828	National Institute of CancerologÃ-a Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. ClinicalTrials.gov: K-RAS Oncogene Mutation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Associated With Exposure to Wood Smoke and Tobacco Smoking: Therapeutic Implications. 27-6-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023828	Population
162	NCT01024413	Chinese Society of Lung Cancer Guangdong General Hospital. ClinicalTrials.gov: Phase III Trial to Evaluate the Elortinib vs Gefitinib in Advanced NSCLC With EGFR Exon 19 or 21 Mutations. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024413	Population
163	NCT01026844	Massachusetts General Hospital Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine With or Without Erlotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 25-6-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026844	Intervention
164	NCT01027598	SCRI Development Innovations, L.G.O.P. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-Blind Trial of Erlotinib/Pazopanib or Erlotinib/Placebo in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 30-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027598	Population
165	NCT01027676	National Cancer Center, K.M.S.&.D.C. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat and Gefitinib in Relapsed/ or Refractory Patients With Advanced Non-small Cell Carcinoma (NSCLC). 13-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027676	Population
166	NCT01037998	Taipei Veterans General Hospital, T. ClinicalTrials.gov: UFUR (Tegafur/Uracyl) Plus Iressa in Non-small-cell Lung Cancer. 22-12-2009. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037998	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT01039948	AVEO Pharmaceuticals, I. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. 6-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039948	Population
168	NCT01040780	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Icotinb in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. 21-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040780	Population
169	NCT01047059	Lung Cancer Group Cologne. ClinicalTrials.gov: Molecular Imaging With Erlotinib and Bevacizumab. 1-7-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047059	Population
170	NCT01069835	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Describe Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Clinical Management Patterns in Central Eastern Europe and Russia (Lung-EPICLIN). 18-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069835	Population
171	NCT01074177	Massachusetts General Hospital University of Texas Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074177	Population
172	NCT01081496	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 15-3-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081496	Population
173	NCT01088620	WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Gesellschaft für Medizinische Innovation â€“ Hamatologie und Onkologie mbH. ClinicalTrials.gov: Panitumumab Plus Pemetrexed and Cisplatin (PemCisP) Versus PemCis in the First-line Treatment of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. 13-3-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088620	Population
174	NCT01089894	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Clinical Application of 18F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-thymidine (18F-FLT) Positron Emission Tomography (PET) in Lung Tumors. 18-3-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089894	Intervention
175	NCT01090011	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Trial of BIBW 2992 (Afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. 29-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090011	Population
176	NCT01091376	Zhejiang Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Radiotherapy in Patients With Non-resectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC). 13-5-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091376	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	NCT01100827	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Molecular Epidemiology Study in Singapore Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Histology to Assess Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status. 10-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100827	Population
178	NCT01100840	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer. 10-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840	Intervention
179	NCT01103089	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Observations From Long Term Responders in the Gefitinib (Iressa) Expanded Access Program (EAP). 11-10-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103089	Population
180	NCT01106781	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Survey on the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Status in Completely Resected Chinese Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Adenocarcinoma Histology. 17-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106781	Population
181	NCT01112397	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD1480 in Patients With Solid Tumours. 19-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112397	Population
182	NCT01116219	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Pemetrexed Disodium, and Cisplatin or Erlotinib Hydrochloride and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. A Multicenter Phase II Trial Including Biopsy at Progression (BIO-PRO Trial). 28-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116219	Population
183	NCT01121393	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	Population
184	NCT01121575	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. 6-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575	Population
185	NCT01124669	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate. 7-7-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124669	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	NCT01124864	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Study of AUY922 in Non-small-cell Lung Cancer Patients Who Have Received Previous Two Lines of Chemotherapy. 16-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124864	Intervention
187	NCT01130961	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Clinical Outcomes in Patients Who Received Gefitinib in Thailand. 6-10-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130961	Population
188	NCT01131429	Chinese PLA General Hospital. ClinicalTrials.gov: A Chinese Randomized Crossover Study of Erlotinib Versus Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. 26-5-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131429	Population
189	NCT01137162	Stanford University. ClinicalTrials.gov: Clinical and Pathologic Studies of Patients Undergoing Treatment With EGFR Inhibitors. 7-8-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137162	Population
190	NCT01139619	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study to Investigate the Current Situation of Biopsy Testing in Swedish Inoperable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. 22-2-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139619	Population
191	NCT01141686	Taipei Medical University WanFang Hospital. ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Evaluation According to Pre-determined Drug-targeting Tumor Markers. 8-6-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141686	Population
192	NCT01147211	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 1-5-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147211	Intervention
193	NCT01153399	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Study (NIS) Registry for the Epidemiological and Scientific Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer). 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153399	Population
194	NCT01153984	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Advanced and/or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Positive Mutation (BIOTEC). 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153984	Population
195	NCT01156545	National Cancer Center, K.B.I. ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. 18-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT01158170	Zhejiang Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Prophylactic Cranial Irradiation in Erlotinib/Gefitinib-responders With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (RT1001). 6-7-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158170	Population
197	NCT01163058	Istituto Clinico Humanitas. ClinicalTrials.gov: Tyrosine Kinase Inhibitors In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. 27-7-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163058	Population
198	NCT01167244	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Trial of BMS-690514 in Non-Small Cell Lung Cancer Subjects Who Have Been Treated With Gefitinib or Erlotinib and Are Genotypically EGFR Mutation Positive or Who Have Had a Prior Response. 23-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167244	Intervention
199	NCT01167972	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. 7-9-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167972	Population
200	NCT01171924	Curis, I. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib Expansion Study Investigating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CUDC-101 in Subjects With Advanced Head and Neck, Gastric, Breast, Liver and Non-small Cell Lung Cancer Tumors. 17-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171924	Intervention
201	NCT01174563	Hoffmann-La Roche Clalit Health Services. ClinicalTrials.gov: A Study on the Correlation Between Tarceva (Erlotinib) - Induced Rash and Efficacy in EGFR Mutated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Therapy. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174563	Population
202	NCT01185314	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: To Study the Changes in Protein in Lung Cells of Asian Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 5-8-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185314	Population
203	NCT01193829	National University Hospital, S. ClinicalTrials.gov: Development of Circulating Tumour Cell Molecular Diagnostics Using a Novel Microfluidic Device. 24-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193829	Population
204	NCT01193868	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: RO4929097 in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Recently Completed Treatment With Front-Line Chemotherapy. 15-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193868	Population
205	NCT01193959	Istituto Clinico Humanitas. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 11-10-2010. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193959	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	NCT01196234	Asan Medical Center AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel/Carboplatin (PC) Followed by Gefitinib Versus PC in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 28-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196234	Population
207	NCT01203917	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, Tolerability of Gefitinib as 1st Line in Caucasian Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203917	Population
208	NCT01204307	Chang Gung Memorial Hospital Taiwan Chest Disease Association. ClinicalTrials.gov: Influence of Prior Chemotherapy on Clinical Benefit With Erlotinib in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With or Without EGFR Gene Mutation. 27-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204307	Population
209	NCT01211483	Daiichi Sankyo Inc. ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib With or Without Investigational Drug (U3-1287) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211483	Population
210	NCT01215474	Provitro GmbH AstraZeneca Charite University, B.G. ClinicalTrials.gov: Pathomolecular Analysis of Rare EGFR Mutations in Advanced NSCLC. 15-6-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215474	Population
211	NCT01217619	Baohui Han Shanghai Chest Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib as Neoadjuvant Treatment in Patients With Stage 4 N2 NSCLC With Activating EGFR Mutation. 28-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217619	Population
212	NCT01219543	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of AZD1480 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Escalation Phase, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Non-smokers With Lung Metastasis and Gastric Cancer and Solid Tumour in the Expansion Phase. 7-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219543	Population
213	NCT01221077	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib (Tarceva®) in Combination With OSI-906 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Activating Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene. 3-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221077	Population
214	NCT01244191	Daiichi Sankyo Inc. ArQule. ClinicalTrials.gov: ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib for the Treatment of Non-squamous, Non-small-cell Lung Cancer. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244191	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	NCT01250119	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Incidence of EGFR Mutation in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the UK, And of Tarceva (Erlotinib) as First-Line Therapy in EGFR Mutation Positive Patients. 28-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250119	Population
216	NCT01255150	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Frequency of EGFR Mutations in Latinos/Hispanics With Non-Small Cell Lung Cancer. 30-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255150	Population
217	NCT01259089	Northwestern University Robert H.Lurie Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Hsp90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer. 23-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259089	Intervention
218	NCT01260038	University Hospital, A.U.A.A. ClinicalTrials.gov: Study in NSCLC: is Timely Analysis of EGFR-mutation Status Feasible in Region Antwerp, Belgium. 17-1-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260038	Population
219	NCT01260181	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260181	Population
220	NCT01287754	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Present EGFR Mutations. 1-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287754	Population
221	NCT01288430	Daiichi Sankyo Inc.Daiichi Sankyo UK Ltd. ClinicalTrials.gov: A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors. 2-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288430	Population
222	NCT01294306	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: MK2206 and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed After Previous Response to Erlotinib Hydrochloride Therapy. 28-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294306	Intervention
223	NCT01297101	Shanghai Chest Hospital Guangdong General Hospital Shanghai Pulmonary Hospital, S.C. ClinicalTrials.gov: Evaluating Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy. 15-2-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297101	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
224	NCT01306045	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies. 4-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306045	Population
225	NCT01310036	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) as First Line Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310036	Population
226	NCT01312337	Samsung Medical Center. ClinicalTrials.gov: Iressa for EGFR Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 8-3-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312337	Population
227	NCT01320059	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense. ClinicalTrials.gov: Study of 18F-Fluoro-PEG6-IPQA. 5-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320059	Population
228	NCT01328951	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of First-line Maintenance Tarceva (Erlotinib) Versus Tarceva at Time of Disease Progression in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Chemotherapy. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328951	Population
229	NCT01337765	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BEZ235 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. 24-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337765	Population
230	NCT01342965	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) Versus Gemcitabine/Cisplatin as First-line Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. 5-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342965	Population
231	NCT01359436	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: e- Ab Sensor-based Real-time Detection of Mutant EGFR in Clinical Specimens From Patients of Non-small Cell Lung Cancer. 14-11-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359436	Population
232	NCT01363232	Array BioPharma. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BKM120 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363232	Intervention
233	NCT01372384	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Cancer Who Present Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372384	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
234	NCT01377376	Kyowa Hakko Kirin Company, L. ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib. 26-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377376	Population
235	NCT01378962	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TRIGGER). 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378962	Population
236	NCT01380795	Centre Georges Francois Leclerc AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Feasibility of the Research for Mutation of K-ras and EGFR in CTCs From Metastatic Non Small Cells Bronchial Carcinomas. 25-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380795	Population
237	NCT01382992	Peking Union Medical College Hospital Peking University People's Hospital. ClinicalTrials.gov: A Retrospective EGFR Mutation Status Study in Chinese NSCLC Patients Using Paired Plasma and Tissue Samples. 24-6-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382992	Population
238	NCT01391260	ZhuGuangYing Beijing Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences Zhejiang Cancer Hospital Fudan University Renmin Hospital of Wuhan University 307 Hospital of PLA Beijing Clinical Service Center. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With Iressa for EGFR Mutation Positive Patients With Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 1-8-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391260	Population
239	NCT01393080	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Biotech Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Paclitaxel Liposome and Carboplatin (TP Regimen) for the Advanced NSCLC Patients. 16-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393080	Population
240	NCT01404260	Guangdong Association of Clinical Trials First Hospital of Jilin University Ruijin Hospital Fudan University Jiangsu Cancer Institute & Hospital Nanjing PLA General Hospital Wuxi No.4 People's Hospital The First Affiliated Hospital of Soochow University. ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Use of Iressa Versus Chemotherapy in Selected Advanced Non Small Cell Lung Cancer. 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404260	Intervention
241	NCT01405079	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital First Affiliated Hospital, S.Y.-S.U.S.Y.U.J.P.T.H.L.T.H.&I.C.M.U.C.C.P.G. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-III(A(N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation. 5-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405079	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
242	NCT01407822	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Jilin Provincial Tumor Hospital Jiangsu Cancer Institute & Hospital Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital Sun Yat-sen U. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin as (Neo)Adjuvant Treatment in Non-small Cell Lung Cancer. 5-9-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407822	Population
243	NCT01410214	Chinese Lung Cancer Surgical Group Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Fudan University Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital Sun Yat-sen University Chinese PLA General Hospital Qingdao University The First Affiliated Hospit. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Vinorelbine/Cisplatin as Adjuvant Treatment in Stage IIIA NSCLC Patients With EGFR Mutations. 21-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410214	Population
244	NCT01415011	University College, L.B.I. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. 1-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	Population
245	NCT01416688	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: S1013: Validation of Cancer Questionnaire for Skin Toxicities in Patients With Colorectal Cancer or Lung Cancer Receiving Cetuximab, Panitumumab, or Erlotinib Hydrochloride. 15-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416688	Population
246	NCT01441128	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). ClinicalTrials.gov: -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 27-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128	Population
247	NCT01444118	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd. ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial to Study the Safety and Efficacy of EGF Cancer Vaccination in Late-stage (IIIB/IV) Non-small Cell Lung Cancer Patients. 20-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444118	Population
248	NCT01449461	Ariad Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. 21-8-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	Population
249	NCT01451632	Merrimack Pharmaceuticals Sanofi. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. 20-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01451632	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
250	NCT01454102	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454102	Population
251	NCT01465243	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Of Icotinib In Previously Treated Patients With Routine Dose. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465243	Population
252	NCT01465802	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Advanced NSCLC Patients (Post Chemo Or Select First Line) To Evaluate Prophylactic Intervention On Derm And GI AEs And PRO. 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465802	Population
253	NCT01469000	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed and Gefitinib Versus Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 20-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469000	Population
254	NCT01470716	National Cancer Center, K.H.-L.R. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Erlotinib for Operable Stage II or IIIA NSCLC With EGFR Mutations. 27-4-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470716	Population
255	NCT01480141	Medical University of South Carolina Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 25-3-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	Population
256	NCT01485809	Seoul Veterans Hospital. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Gefitinib in Squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line Chemotherapy. 5-12-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485809	Population
257	NCT01487265	SCRI Development Innovations, L.N. ClinicalTrials.gov: Trial of Erlotinib and BKM120 in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Previously Sensitive to Erlotinib. 30-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487265	Intervention
258	NCT01498562	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Gefitinib Plus Nimotuzumab Versus Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer. 26-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498562	Population
259	NCT01504542	Heat Biologics. ClinicalTrials.gov: Immune Response and Safety of HS110 Vaccine in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. 20-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504542	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
260	NCT01510990	Asan Medical Center AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: First Line Gefitinib by FDG-PET Metabolic Response. 26-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510990	Intervention
261	NCT01512420	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene (WILT). 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512420	Population
262	NCT01513174	Spanish Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov: Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone. 3-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513174	Intervention
263	NCT01514877	Zhejiang Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With Whole Brain Radiotherapy in Treating Multiple Brain Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer. 22-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514877	Population
264	NCT01515969	Heather Wakelee Genentech, I.N.S.U. ClinicalTrials.gov: Phase I Erlotinib and Dovitinib (TKI258) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 21-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515969	Population
265	NCT01516983	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With WBRT For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. 13-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516983	Population
266	NCT01520389	Merrimack Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Safety Study of the Drug MM-151 in Patients With Advanced Solid Tumors Resisting Ordinary Treatment. 21-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520389	Population
267	NCT01522833	SCRI Development Innovations, L.G.I. ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Erlotinib Six Months or Longer. 3-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522833	Population
268	NCT01523340	Chonnam National University Hospital Roche Pharma AG. ClinicalTrials.gov: A Prospective Observational Study Evaluating c-MET Expression and EGFR Gene Mutation Correlation With Erlotinib Response. 30-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523340	Population
269	NCT01525199	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Diagnosis and Treatment Strategies in Patients With NSCLC With or Without EGFR Mutations. 11-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525199	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
270	NCT01526928	Clovis Oncology, I. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) in Previously Treated Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526928	Population
271	NCT01528488	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Prophylactic EVOZACÂ® Calming Skin Spray for EGFR-TKIs Associated Rash Eruption in NSCLC. 4-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528488	Population
272	NCT01530334	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Iressa Re-Challenge in Advanced NSCLC EGFR M+ Patients Who Responded to Gefitinib Used as 1st Line or Previous Treatment. 8-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530334	Population
273	NCT01532089	Academic and Community Cancer Research United. ClinicalTrials.gov: Erlotinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532089	Population
274	NCT01542437	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. ClinicalTrials.gov: Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. 8-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	Population
275	NCT01553942	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. 16-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	Population
276	NCT01562028	European Thoracic Oncology Platform Spanish Lung Cancer Group. ClinicalTrials.gov: BELIEF (Bevacizumab and Erlotinib In EGFR Mut+ NSCLC). 9-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562028	Population
277	NCT01565538	Si-Yu Wang Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. 11-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565538	Population
278	NCT01570296	National Cancer Centre, S.N. ClinicalTrials.gov: A Trial of Gefitinib in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, With Enrichment for Patients Whose Tumours Harbour Molecular Alterations of PI3K Pathway and Known to Overexpress EGFR. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570296	Intervention
279	NCT01573702	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Astellas Pharma Global Development, I. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). 12-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573702	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
280	NCT01574300	Leora Horn, M.A.L.C.M.I.V.-I.C.C. ClinicalTrials.gov: Collaborative Advanced Stage Tissue Lung Cancer (CASTLE) Network. 18-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574300	Population
281	NCT01579630	Taipei Veterans General Hospital, T.N.T.U.H.T.V.G.H.C.M.U.H.D.T.C.G.H.T.-S.G.H. ClinicalTrials.gov: Genius Study Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-line Therapy. 3-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579630	Population
282	NCT01580735	Kyowa Hakko Kirin Company, L. ClinicalTrials.gov: ARQ 197 Plus Erlotinib in Patient With Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. 16-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580735	Intervention
283	NCT01586624	Cancer Research UK. ClinicalTrials.gov: A Phase I Trial of Vandetanib (ZD6474) and Selumetinib (AZD6244) for Solid Tumours Including Non Small Cell Lung Cancer (VanSel-1). 24-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586624	Population
284	NCT01588145	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of HM61713 (BI 1482694) in NSCLC Patients. 25-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588145	Intervention
285	NCT01593995	Dong-A University Hospital. ClinicalTrials.gov: EGF Ointment for Erlotinib Skin Lesion. 2-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593995	Population
286	NCT01609543	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Locally Advanced or Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609543	Population
287	NCT01610336	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 and Gefitinib in Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified NSCLC Who Have Progressed After EGFRi Treatment. 17-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610336	Intervention
288	NCT01620190	University of Washington National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620190	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
289	NCT01623102	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. ClinicalTrials.gov: Cisplatin and Gemcitabine With or Without Bevacizumab in EGFR Wild-type Non-Small Cell Lung Cancer. 11-2-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623102	Population
290	NCT01631279	Proacta, I. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Trial of PR610 Treating Patients With Solid Tumors. 13-6-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631279	Intervention
291	NCT01646125	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy of AUY922 vs Pemetrexed or Docetaxel in NSCLC Patients With EGFR Mutations. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646125	
292	NCT01646450	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Icotinib in Elder NSCLC EGFR Mutated Patients. 5-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646450	Population
293	NCT01647711	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647711	Intervention
294	NCT01647867	Centre Oscar Lambret. ClinicalTrials.gov: Expression of Met Receptor Fragments in Non Small Cell Lung Cancer. 21-8-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647867	Population
295	NCT01649284	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib Expanded Access Program. 9-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649284	Population
296	NCT01652469	European Thoracic Oncology Platform Biodesix Inc. ClinicalTrials.gov: Testing of Drugs Erlotinib and Docetaxel in Lung Cancer Patients Classified Regarding Their Outlook Using VeriStrat®. 9-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652469	Population
297	NCT01665417	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib as First-line and Maintenance Treatment in EGFR Mutated Patients With Lung Adenocarcinoma. 14-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665417	Population
298	NCT01667562	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667562	Population
299	NCT01674738	Aktion Bronchialkarzinom e.V. Roche Pharma AG Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: TS Stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV. 10-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674738	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
300	NCT01683175	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Roche Pharma AG. ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Post Radical Operation NSCLC Patients With EGFR Mutation. 23-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683175	Population
301	NCT01688713	Zhejiang Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Double Dose of Icotinib in Treating Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. 19-9-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688713	Population
302	NCT01697163	Severance Hospital AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. 26-9-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697163	Population
303	NCT01700582	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. ClinicalTrials.gov: French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings. 12-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700582	Population
304	NCT01702714	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of RO5083945 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine or Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Histology Who Have Not Received Prior Chemotherapy for The Metastatic Disease. 17-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702714	Population
305	NCT01708954	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cabozantinib-s-Malate Alone or in Combination as Second or Third Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708954	Population
306	NCT01714908	Jinming Yu Roche Pharma AG Shandong Cancer Hospital and Institute. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Erlotinib With Concurrent Radiotherapy in Unresectable NSCLC With Activating Mutation of EGFR in Exon 19 or 21. 26-10-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714908	Population
307	NCT01717105	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon AstraZeneca Dynamic Solutions. ClinicalTrials.gov: Observational Study to Characterize the Incidence of EGFR Mutation Positive and Advanced NSCLC Patients. 5-11-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717105	Population
308	NCT01718847	National OncoVenture Hanmi Pharmaceutical Company Limited. ClinicalTrials.gov: NOV120101 Phase 2 Study in NSCLC Patients With Aquired Resistance to 1st Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. 13-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718847	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
309	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus First-line Chemotherapy Plus Maintenance Treatment in EGFR Positive Lung Adenocarcinoma Patients. 5-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719536	Population
310	NCT01721252	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group. ClinicalTrials.gov: Tarceva. ICORG 08-41. 27-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721252	Population
311	NCT01723878	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: ASPET Study: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Activating Mutations. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723878	Intervention
312	NCT01724801	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital. ClinicalTrials.gov: Icotinib Treat the Patient With Brain Metastasis Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Mutant Non Small Cell Lung Cancer Comparing With Whole Brain Radiotherapy. 22-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724801	Population
313	NCT01726309	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group. ClinicalTrials.gov: Single Nucleotide Polymorphism(SNP)Study. ICORG 08-40, V4. 23-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726309	Intervention
314	NCT01728181	University of Utah. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Tivozanib and Erlotinib as Initial Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Assigned by VeriStrat® Serum Proteomic Evaluation. 23-7-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728181	Population
315	NCT01734915	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Memorial Sloan Kettering Cancer Center M.D.Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Detecting EGFR T790M Mutations From Circulating Tumor Cells. 7-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734915	Population
316	NCT01740804	Guangdong Association of Clinical Trials. ClinicalTrials.gov: Dynamic Circulating Tumor Cell (CTC) Changes During the Chemotherapy in NSCLC. 11-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740804	Population
317	NCT01742767	Universität Duisburg-Essen Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: Cisplatinum/Pemetrexed Versus Split-dose Cisplatinum/Pemetrexed In NSCLC. 4-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742767	Population
318	NCT01744925	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. ClinicalTrials.gov: Icotinib at Different Doses in Second-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744925	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	NCT01746251	Massachusetts General Hospital National Comprehensive Cancer Network. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. 7-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	Population
320	NCT01746277	Peking Union Medical College Hospital. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy. 7-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746277	Population
321	NCT01749072	Peking Union Medical College Hospital. ClinicalTrials.gov: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients. 12-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749072	Population
322	NCT01755923	Peking Union Medical College Hospital. ClinicalTrials.gov: Gefitinib or Docetaxel as Second Line Therapy for Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) NSCLC. 19-12-2012. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755923	Population
323	NCT01767974	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Comparison of Sequencing and PNA Clamping of EGFR Gene in Patients With Non-Small Cell Type Lung Cancer. 11-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767974	Population
324	NCT01774721	SFJ Pharmaceuticals, I.P. ClinicalTrials.gov: ARCHER-1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC. 27-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721	Population
325	NCT01775943	Ulsan University Hospital AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Efficacy of EGFR TKIs in Patients With Rare EGFR-mutated NSCLC. 10-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775943	Studientyp
326	NCT01776684	Samsung Medical Center AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. 25-1-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776684	Population
327	NCT01784549	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, G.I.A.S.L.d.C.A.O.S.G.d.M.O.S.C.-C.C.A.O.S.M. ClinicalTrials.gov: Customized Neoadjuvant Versus Standard Chemotherapy in NSCL Patients With Resectable Stage IIIA (N2)Disease. 23-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784549	Population
328	NCT01785888	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Europe-Japan Diagnostic Study for EGFR Testing. 7-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785888	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
329	NCT01788163	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Asia Pacific and Russia Diagnostic Study for EGFR Testing. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788163	Population
330	NCT01790217	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (GERTAC). 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790217	Population
331	NCT01795352	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in a NSCLC M+ p. 29-10-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795352	Publikationstyp
332	NCT01799382	Maggiore Bellaria Hospital, B. ClinicalTrials.gov: Role of Rapid On-site Evaluation for Mutational Analysis of EBUS-TBNA Specimens. 5-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799382	Population
333	NCT01801111	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment. 1-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111	Population
334	NCT01802632	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632	Population
335	NCT01814553	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	Population
336	NCT01822496	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. 11-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496	Population
337	NCT01833572 (ISSIRES0081 FUSCC1301)	Fudan University. ClinicalTrials.gov: Preoperative Gefitinib for EGFR Mutant II-IIIa NSCLC. 27-5-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833572	Population
338	NCT01836341	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Boehringer Ingelheim National Comprehensive Cancer Network. ClinicalTrials.gov: Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. 18-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836341	Population
339	NCT01838577	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ClinicalTrials.gov: Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study. 21-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838577	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
340	NCT01843647	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of Icotinib in Epidermal Growth Factor Receptor Mutated NSCLC Patients. 14-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843647	Population
341	NCT01853826	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	Population
342	NCT01854034	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of AUY922 in NSCLC Patients With Exon 20 Insertion Mutations in EGFR. 7-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854034	Population
343	NCT01857271	Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 7-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857271	Population
344	NCT01858389	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 16-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858389	Intervention
345	NCT01859026	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Array BioPharma. ClinicalTrials.gov: A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in NSCLC Harboring KRAS or EGFR Mutation. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859026	Population
346	NCT01861223	Samsung Medical Center. ClinicalTrials.gov: Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. 23-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	Intervention
347	NCT01862081	Genentech, I. ClinicalTrials.gov: A Dose-escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0032 in Combination With Docetaxel or With Paclitaxel in Patients With HER2-negative Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer or Non-small Cell Lung Cancer. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862081	Population
348	NCT01864681	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. ClinicalTrials.gov: Combination of Metformin With Gefitinib to Treat NSCLC. 10-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864681	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
349	NCT01866410	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866410	Intervention
350	NCT01880515	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. ClinicalTrials.gov: Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW 2992. 15-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	Population
351	NCT01887795	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of WBRT Versus Erlotinib Concurrent Whole-brain Radiation Therapy as First-line Treatment for Patients With Multiple Brain Metastases From Non-small-cell Lung Cancer(ENTER): a Multicentre, Open-label, Randomised Study. 10-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887795	Population
352	NCT01887886	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Onartuzumab in Combination With Erlotinib in Patients With MET-Positive Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer Carrying an Activating EGFR Mutation. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887886	Population
353	NCT01889212	University of Aarhus Aarhus University Hospital. ClinicalTrials.gov: Imaging With 11C-erlotinib PET/CT to Identify Responders to Erlotinib Treatment in NSCLC. 13-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889212	Population
354	NCT01897480	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of LY2875358 in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 19-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897480	Intervention
355	NCT01915524	CureVac AG. ClinicalTrials.gov: Trial of RNA-Active-Derived Cancer Vaccine and Local Radiation in in Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 10-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915524	Intervention
356	NCT01922583	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC. 25-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922583	Intervention
357	NCT01928160	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium and Carboplatin or Cisplatin With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patient With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Therapy With Erlotinib Hydrochloride or Gefitinib. 9-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928160	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
358	NCT01929200	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib as Adjuvant Therapy in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Positive EGFR Mutation. 21-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929200	Population
359	NCT01930474	Seoul National University Hospital. ClinicalTrials.gov: Analysis of Plasma Tumor DNA in Lung Cancer Patients. 3-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930474	Population
360	NCT01931306	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931306	Population
361	NCT01932229	Sheba Medical Center. ClinicalTrials.gov: An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. 29-8-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	Intervention
362	NCT01933347	Guangdong Association of Clinical Trials. ClinicalTrials.gov: Third-line Treatment of Gefitinib in NSCLC Patients. 27-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933347	Intervention
363	NCT01941654	Chinese University of Hong Kong Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital. ClinicalTrials.gov: ATOM_local Ablative Therapy. 3-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941654	Intervention
364	NCT01947868	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Symptoms Improvement in NSCLC Patients With First-Line Therapy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 9-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947868	Intervention
365	NCT01951469	Sun Yat-sen University Wu Jieping Medical Foundation. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Pemetrexed/Cisplatin in Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951469	Population
366	NCT01951482	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed/Cisplatin With or Without Bevacizumab in Brain Metastases From Non Squamous Non-small Cell Lung Cancer. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951482	Population
367	NCT01953913	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	Population
368	NCT01955421	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg qd Versus Gefitinib 250mg qd for EGFR Mutant Nsclc. 1-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955421	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
369	NCT01955681	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World. 3-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955681	Intervention
370	NCT01963715	ImmunoGen, I. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of IMGN289 in Adult Patients With EGFR-positive Solid Tumors. 30-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963715	Intervention
371	NCT01965275	Anhui Medical University. ClinicalTrials.gov: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs. 27-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965275	Population
372	NCT01982955	Merck KGaA. ClinicalTrials.gov: MSC2156119J With Gefitinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982955	Population
373	NCT01990261	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Tarceva After Failed Chemotherapy Treatment. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990261	Population
374	NCT01994057	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs,Gefitinib and Erlotinib, in Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC)Treatment. 20-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994057	Population
375	NCT01996098	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-III A NSCLC With EGFR Mutation. 17-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996098	Population
376	NCT01998061	Zhejiang University. ClinicalTrials.gov: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression. 19-12-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998061	Population
377	NCT01998126	University of Utah. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab Plus Targeted Inhibitor (Erlotinib or Crizotinib) for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer: Phase Ib With Expansion Cohorts. 11-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126	Intervention
378	NCT01999985	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Boehringer Ingelheim Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 9-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999985	Intervention
379	NCT02000531	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study of Second-Line Therapy With Tarceva (Erlotinib) in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000531	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
380	NCT02001896	Xinjiang Medical University. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Intercalated With Chemotherapy Versus Erlotinib as First Line Treatment in Stage IIIB/IV NSCLC Patients With EGFR Mutation. 28-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001896	Population
381	NCT02006043	Li Zhang Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Evaluate Erlotinib Efficacy and Safety as the 2nd/3rd Treatment in NSCLC With EGFR M(-) and C-met(-). 1-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006043	Population
382	NCT02013219	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. 9-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219	Population
383	NCT02025114	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Selumetinib in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. 29-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025114	Population
384	NCT02025218	VU University Medical Center. ClinicalTrials.gov: Iressa Re-challenge in Advanced NSCLC EGFR-mutated Patients. 8-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025218	Intervention
385	NCT02031601	Qilu Hospital. ClinicalTrials.gov: Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031601	Population
386	NCT02034097	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Foretinib in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. 15-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034097	Intervention
387	NCT02036359	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of stageIIIA Lung ca. 14-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036359	Population
388	NCT02037997	Fudan University. ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib, or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC. 15-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037997	Intervention
389	NCT02040064	Gustave Roussy, C.C.G.P.A. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. 11-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040064	Intervention
390	NCT02041468	Jewish General Hospital Pfizer Quebec Clinical Research Organization in Cancer PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Resistance Mechanisms and Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. 28-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041468	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
391	NCT02043002	University of Aarhus. ClinicalTrials.gov: Early Changes in Positron Emissions Tomography (PET/CT) Scan as Predictors of Clinical Outcome in NSCLC Treated With EGFR Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI). 22-1-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043002	Population
392	NCT02044328	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib as an Adjuvant Therapy for Patients With Stage IIA-III A (N0-1) Adenocarcinoma With EGFR Mutation. 12-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044328	Population
393	NCT02044380	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	Population
394	NCT02044601	M.D.Anderson Cancer Center Genentech, I. ClinicalTrials.gov: Biomarker-Integrated Approach of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination Plus External Beam Radiation Therapy (BATTLE-XRT). 22-4-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044601	Population
395	NCT02047903	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047903	Population
396	NCT02055144	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, G.I. ClinicalTrials.gov: Veristat as Predictor of Benefit of First Line Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients From Standard Chemotherapy. 23-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055144	Intervention
397	NCT02064491	Finnish Lung Cancer Group Roche Pharma AG. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. 5-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064491	Population
398	NCT02066038	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital, S.Y.-S.U.S.A.H.S.Y.-S.U. ClinicalTrials.gov: Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in â...çb/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. 16-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066038	Population
399	NCT02066870	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib and Arsenic Trioxide in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR-TKI. 12-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066870	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	NCT02069418	University Hospital, A.U.H.T.A.H.P.C.t.H.U.H.R.C.H.N.F.U.H.T.U.H.B. ClinicalTrials.gov: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient. 19-2-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069418	Population
401	NCT02094261	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261	Intervention
402	NCT02095782	Guangdong Association of Clinical Trials. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Erlotinib for Lung Cancer With Low Abundance Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. 25-3-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095782	Population
403	NCT02098954	Hunan Province Tumor Hospital. ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. 18-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098954	Intervention
404	NCT02103257	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Sequential Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Alone as First-line Treatment in Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma. 27-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103257	Population
405	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Population
406	NCT02113813	Astellas Pharma Global Development, I.A.P.I. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of ASP8273 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113813	Population
407	NCT02117167	UNICANCER IFCT Fondation ARC AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Intergroup Trial UNICANCER UC 0105-1305/ IFCT 1301: Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profils in Metastatic NSCLC Patients. 13-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167	Population
408	NCT02125240	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma. 21-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125240	Population
409	NCT02131259	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Long-term Observation PMS for Afatinib. 13-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131259	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
410	NCT02133508	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Study Examining Long Response in Lung Cancer Patients Treated With Tarceva (Erlotinib). 7-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133508	Population
411	NCT02134015	Daiichi Sankyo Inc.Parexel. ClinicalTrials.gov: Study of Patritumab in Combination With Erlotinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (HER3-Lung). 8-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134015	Population
412	NCT02139579	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital, S.Y.-S.U.S.A.H.S.Y.-S.U. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. 13-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139579	Population
413	NCT02140333	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg or 150mg in Treating EGFR Mutated NSCLC. 11-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140333	Population
414	NCT02143466	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. 31-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Population
415	NCT02145637	Yonsei University. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 27-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145637	Intervention
416	NCT02146118	MedicalLogic Kosin University Gospel Hospital. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Assess Efficacy of Combined Treatment With Erlotinib (Tarceva) and Silybin-phytosome (Siliphos) in Patients With EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. 20-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146118	Population
417	NCT02147990	Clovis Oncology, I. ClinicalTrials.gov: TIGER-2: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO-1686 as 2nd Line EGFR-directed TKI in Patients With Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147990	Intervention
418	NCT02148380	Bo Jin Shanghai Chest Hospital. ClinicalTrials.gov: Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment of Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomised Controlled Trial. 28-5-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148380	Population
419	NCT02151721	Seiji Yano, M.D.Ph.D.K.U. ClinicalTrials.gov: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. 1-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151721	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
420	NCT02151981	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
421	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). 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Population
422	NCT02163733	AstraZeneca. 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. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Intervention
423	NCT02169349	Rennes University Hospital Roche Pharma AG. ClinicalTrials.gov: Molecular Diagnosis on Circulating Tumor DNA of Non-Small Cell Lung Cancer. 27-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169349	Population
424	NCT02171286	British Columbia Cancer Agency BC Cancer Foundation. ClinicalTrials.gov: The OncoPanel Pilot (TOP) Study. 22-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171286	intervention
425	NCT02178397	Centre Francois Baclesse Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR. 30-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178397	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
426	NCT02183883	University College, L.B.I. ClinicalTrials.gov: Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. 14-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	Population
427	NCT02186301	Clovis Oncology, I. ClinicalTrials.gov: TIGER-1: Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR-mutant/Metastatic NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186301	Population
428	NCT02187367	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd. ClinicalTrials.gov: Safety & Efficacy Study of EGF Cancer Vaccine to Treat Stage IV Biomarker Positive, Wild Type EGF-R NSCLC Patients. 19-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187367	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
429	NCT02191059	Shandong Cancer Hospital and Institute. ClinicalTrials.gov: Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer. 30-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191059	Population
430	NCT02191891	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191891	Intervention
431	NCT02192697	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: An Open Study of ASP8273 in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. 18-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192697	Population
432	NCT02193282	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial). 11-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193282	Population
433	NCT02194556	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Sequential and Maintenance Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Maintenance After Chemotherapy in Advanced NSCLC. 17-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194556	Population
434	NCT02194738	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). 25-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Population
435	NCT02197234	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Population
436	NCT02197247	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Population
437	NCT02206763	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Momelotinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 9-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206763	Population
438	NCT02208843	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
439	NCT02215356	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy Versus Chemotherapy With Concurrent Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. 11-8-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215356	Population
440	NCT02226757	VU University Medical Center. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC Patients. 25-8-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226757	Population
441	NCT02228369	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Population
442	NCT02228421	PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer Jewish General Hospital. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. 19-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228421	Intervention
443	NCT02250846	Wuhan Union Hospital, C. ClinicalTrials.gov: Study of EGFR-TKI to Asymptomatic Brain Metastases of NSCLC. 25-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250846	Population
444	NCT02264210	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: Icotinib for Completed Resected IB NSCLC With EGFR Mutation. 17-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264210	Population
445	NCT02272127	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. 20-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272127	Population
446	NCT02274337	Sun Yat-sen University Acea Bio (Hangzhou) Co., L. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Avitinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. 26-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274337	Intervention
447	NCT02277457	University of Michigan Cancer Center Georgia Regents University. ClinicalTrials.gov: Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations. 17-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277457	Intervention
448	NCT02279004	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care. 28-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279004	Intervention
449	NCT02284139	Dong-A University Hospital. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial of EGF Ointment for the Patients With EGFR-i Related Skin Side Effects. 4-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284139	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	NCT02285361	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285361	Population
451	NCT02293733	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). 17-11-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293733	Population
452	NCT02296125	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Population
453	NCT02297425	Pfizer. ClinicalTrials.gov: A Study For Patients With EGFRm (Epidermal Growth Factor Receptor Mutant) Lung Cancer. 9-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297425	Population
454	NCT02299765	Sichuan University AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Gefitinib in Combination With Chemotherapy for Advanced EGFR-mutant NSCLC. 26-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299765	Population
455	NCT02314364	Massachusetts General Hospital National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC. 29-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314364	Population
456	NCT02317016	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Population
457	NCT02318368	AVEO Pharmaceuticals, I.B.I. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Multicenter, Study of Ficlatusumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Subjects Who Have Previously Untreated Metastatic, EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and BDX004 Positive Label. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318368	Population
458	NCT02319577	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, G.I. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Plus vinorelbine in Advanced EGFR Mutated NSCLC. GENOA Trial. 17-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319577	Intervention
459	NCT02321046	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: An epidemiology Study to determine the Prevalence of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations in Russian Patients With Advanced NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321046	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
460	NCT02321293	Lady Davis Institute Jewish General Hospital. ClinicalTrials.gov: A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR -Mutant Advanced NSCLC. 1-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321293	Population
461	NCT02321540	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. 1-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Intervention
462	NCT02322281	Clovis Oncology, I. ClinicalTrials.gov: TIGER-3: Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322281	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
463	NCT02323126	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. 12-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323126	Intervention
464	NCT02326285	AIO-Studien-gGmbH AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB. 3-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326285	Population
465	NCT02328391	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon. ClinicalTrials.gov: STUDY OBSERVATIONAL OF ERLOTINIB AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SQUAMOUS NSCLC AND EGFR NATIVE. 30-12-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328391	Population
466	NCT02330367	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co., L.G.G.H.A.B.H.Co.L. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Avitinib in Patients With Definitely EGFR T790M State NSCLC. 4-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330367	Intervention
467	NCT02332512	Jiangsu HengRui Medicine Co., L. ClinicalTrials.gov: Study of Apatinib as 3rd/4th Line Treatment in Patients With Advanced Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). 10-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332512	Population
468	NCT02335944	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of EGF816 in Combination With INC280 in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335944	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
469	NCT02338011	Shanghai Chest Hospital. ClinicalTrials.gov: Comparator-Controlled Study for EGFR(+) Patients With Multiple BMs From NSCLC (BROKE) (EGFR-epidermal Growth Factor Receptor;BM-brain Metastases). 23-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338011	Population
470	NCT02342353	Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: Pacritinib in Patients With Endothelial Growth Factor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). 4-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342353	Intervention
471	NCT02347839	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: NEOadjuvant Gefitinib followed by Surgery and gefitinib In unresectable Stage III NSCLC With EGFR Mutations. 14-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347839	Population
472	NCT02349633	Pfizer. ClinicalTrials.gov: Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633	Intervention
473	NCT02352948	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948	Population
474	NCT02353741	Xinqiao Hospital of Chongqing. ClinicalTrials.gov: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC. 11-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353741	Population
475	NCT02355431	Incyte Corporation. ClinicalTrials.gov: INCB039110 in Combination With Erlotinib in Non Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355431	Population
476	NCT02364609	University of California, D.N.C.I.N. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. 3-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Intervention
477	NCT02365662	AbbVie. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of ABBV-221 in Subjects With Advanced Solid Tumor Types Likely to Exhibit Elevated Levels of Epidermal Growth Factor Receptor. 3-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365662	Population
478	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line Standard of Care Registry. 6-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
479	NCT02369198	University of Sydney. ClinicalTrials.gov: MesomiR 1: A Phase I Study of TargomiRs as 2nd or 3rd Line Treatment for Patients With Recurrent MPM and NSCLC. 7-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369198	Population
480	NCT02374645	Hutchison Medipharma Limited AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of Volitinib in Combination With Gefitinib in EGFR(+) NSCLC. 10-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374645	Intervention
481	NCT02375022	Zhejiang University Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co., L.B.P.I. ClinicalTrials.gov: Rh-Endostatin in Combination With Icotinib for Advanced NSCLC With EGFR Mutations. 23-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375022	Population
482	NCT02381808	Guangdong Association of Clinical Trials. ClinicalTrials.gov: Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China. 5-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381808	Population
483	NCT02387086	Bai Jun Shaanxi Provincial People's Hospital. ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. 11-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387086	Population
484	NCT02404675	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: High Dose Icotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR 21 Exon Mutation. 14-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404675	Population
485	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Intervention
486	NCT02407366	People's Hospital of Guangxi. ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy vs. Chemoradiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. 30-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407366	Population
487	NCT02411448	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. 7-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448	Population
488	NCT02414139	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer Who Have Received One or Two Prior Lines of Therapy. 9-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414139	Population
489	NCT02416739	Il Yeong Park, Ph.D.C.N.U. ClinicalTrials.gov: Anticancer Activity of Nicotinamide on Lung Cancer. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416739	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
490	NCT02418234	First People's Hospital of Hangzhou. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure. 3-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418234	Population
491	NCT02420405	Jiayuan Sun Shanghai Chest Hospital. ClinicalTrials.gov: Apply NGS in Small Lymph Node Specimens Obtained by EBUS-TBNA in aNSCLC-nSQCC Histology. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420405	Intervention
492	NCT02422628	National Taiwan University Hospital. ClinicalTrials.gov: Correlation Between EGFR Mutation Using cfDNAs and Circulating Tumor Cells in Patients With NSCLC. 10-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422628	Intervention
493	NCT02424617	BerGenBio AS. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB324 in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. 30-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424617	Intervention
494	NCT02425748	Fuda Cancer Hospital, G.J.U.G. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficiency of Î³ T Cell Against Non Small Lung Cancer (Without EGFR Mutation). 23-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425748	Population
495	NCT02430974	Nanfang Hospital of Southern Medical University. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy of NSCLC With or Without Icotinib. 26-4-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430974	Population
496	NCT02431169	Washington University School of Medicine. ClinicalTrials.gov: Genomic Landscape of EGFR Mutant NSCLC Prior to Erlotinib and at the Time of Disease Progression. 14-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431169	Population
497	NCT02438722	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. 1-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	Population
498	NCT02440854	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Impact of Afatinib on Quality of Life and Symptom Burden of Greek Subjects With Advanced NSCLC in Routine Patient Care Settings. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440854	Intervention
499	NCT02442349	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Intervention
500	NCT02442414	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.Covance XuanZhu Pharma Co., L. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of KBP-5209 in Patients With Advanced Solid Tumors. 8-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442414	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
501	NCT02444819	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HM61713 (BI 1482694) as the 1st-line NSCLC Anticancer Therapy. 25-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444819	Population
502	NCT02448251	ACEA Biosciences, I. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010MA in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. 15-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448251	Intervention
503	NCT02448797	Betta Pharmaceuticals Co., L. ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Therapy in Stage II-III A Non-small Cell Lung Cancer With EGFR-mutation. 21-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448797	Population
504	NCT02450591	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: Local Therapies for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Sensitizing EGFR Mutations. 25-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450591	Population
505	NCT02451852	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. 23-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Intervention
506	NCT02453282	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). 18-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282	Population
507	NCT02454842	Threshold Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Study for Treatment of Patients With EGFR Mutant, T790M-negative NSCLC. 24-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454842	Population
508	NCT02454933	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Intervention
509	NCT02467569	Tianjin Hemay Pharmaceutical Co., L.H.G.P.Co.L. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Hemay020 In Subjects With Advanced Solid Cancer. 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467569	Intervention
510	NCT02468661	Novartis Pharmaceuticals Novartis. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468661	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
511	NCT02470065	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. 11-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	Population
512	NCT02474355	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Intervention
513	NCT02475720	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Survey on the Treatment Reality of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). 12-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475720	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
514	NCT02483416	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Impact of Nurse-led Telephone on Treatment Compliance. 13-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483416	Endpunkt
515	NCT02485652	Hanmi Pharmaceutical Company Limited Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: ELUXA 1: Phase II Trial of HM61713 (BI 1482694) for the Treatment of 2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485652	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
516	NCT02488694	AIO-Studien-gGmbH Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
517	NCT02491775	Washington University School of Medicine Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib Genomic Landscape. 2-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491775	Population
518	NCT02495233	Astellas Pharma Global Development, I.A.P.I. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Erlotinib in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). 3-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495233	Intervention
519	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
520	NCT02500927	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. 15-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500927	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
521	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: TORC1/2 Inhibitor INK128 and EGFR Inhibitor AZD9291 in Treating Patients With Advanced EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer After Progression on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. 5-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
522	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 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. 20-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
523	NCT02511106	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Population
524	NCT02511288	Centre Leon Berard. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsies in Lung Cancer (LIBIL). 26-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511288	Endpunkt
525	NCT02513355	Nanjing NingQi Medicine Science and Technology Co., L. ClinicalTrials.gov: Endostar Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Multi-center Clinical Research. 31-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355	Population
526	NCT02514174	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. 30-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	Population
527	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
528	NCT02526537	Lunxu Liu West China Hospital. ClinicalTrials.gov: Gefitinib for EGFR Sensitive Mutation Postoperative Stage Ib NSCLC Patients. 17-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526537	Population
529	NCT02529995	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. 20-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Intervention
530	NCT02531854	Advaxis, I. ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed Maintenance With or Without ADXS11-001 Immunotherapy in Patients With Human Papillomavirus Positive (HPV+), NSCLC Following First-Line Induction Chemotherapy. 7-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531854	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
531	NCT02535338	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Hsp90 Inhibitor AT13387 in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 2-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535338	Intervention
532	NCT02535507	Tongji University. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pyrotinib in Patients With HER2 Mutation Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 27-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535507	Population
533	NCT02538627	Merrimack Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Combination Study of MM-151 and MM-121. 31-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538627	Intervention
534	NCT02542293	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). 19-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293	Population
535	NCT02547675	Clovis Oncology, I. ClinicalTrials.gov: Rociletinib (CO-1686) USA Expanded Access Program. 13-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547675	Intervention
536	NCT02549261	Biotech Pharmaceutical Co., L. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Radiochemotherapy for Patients With Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer. 11-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549261	Intervention
537	NCT02556593	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: IMRT Combined With Erlotinib for EGFR Wild Type Non-small Cell Lung Cancer With 4-10 Brain Metastases. 8-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556593	Intervention
538	NCT02575560	Qingdao Central Hospital. ClinicalTrials.gov: Weekly Use First-generation EGFR-TKI in the Treatment of EGFR-TKI Acquired Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575560	Intervention
539	NCT02580708	Clovis Oncology, I.N.P. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib When Administered in Combination With Trametinib in Patients With Activating EGFR Mutation-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 11-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580708	Intervention
540	NCT02588261	Astellas Pharma Global Development, I.A.P.I. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. 8-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588261	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
541	NCT02595840	AIO-Studien-gGmbH. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multiparametric Biomarker Study to Identify Predictors of Treatment Response and Resistance in Patients With EGFR-mutated Non-small-cell Lung Cancer Receiving Maintenance Therapy With Either Afatinib or Pemetrexed With the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE). 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595840	Population
542	NCT02609776	Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of JNJ-61186372 in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 3-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Intervention
543	NCT02616393	Kadmon Corporation, L. ClinicalTrials.gov: Study of Tesevatinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR Activating Mutation, Prior Treatment With a Tyrosine Kinase Inhibitor, and Brain Metastases or Leptomeningeal Metastases. 4-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616393	Intervention
544	NCT02618590	Sun Yat-sen University. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study About Treatment Strategy After First/Second Line EGFR-TKI Failure. 29-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618590	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
545	NCT02620657	ying cheng Guangdong Association of Clinical Trials. ClinicalTrials.gov: Evaluate EGFR Mutation Status and Impact Factors in North China. 1-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620657	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
546	NCT02623257	First People's Hospital of Hangzhou. ClinicalTrials.gov: EGFR Mutations on ctDNA in Patients With Advanced NSCLC. 4-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623257	Endpunkt
547	NCT02625168	The University of Hong Kong. ClinicalTrials.gov: Afatinib vs Erlotinib as 2nd TKI After Failure to 1st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. 6-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
548	2004-000564-28	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: An expanded access program of Tarceva (erlotinib) in patients with advanced stage IIIB/ IV non-small cell lung cancer (NSCLC). 1-11-2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000564-28	Population
549	2004-001105-96	Merck KGaA. ClinicalTrialsRegister.eu: Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing cisplatin / vinoelbine plus cetuximab versus cisplatin / vinorelbine as first-line treatment for patients with EGFR-expressing adva.. 14-9-2004. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001105-96	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
550	2004-001331-36	IST.DI RICERCH FARMACOLOG.M.NEGRI. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study of follow-up with or without Gefitinib (Iressa™) following chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. 17-2-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001331-36	Population
551	2004-003018-41	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, non-randomized, phase 2 Study investigating the effect of RAD001 monotherapy in patients with advanced NSCLC previously treated with either chemotherapy only or with chemotherapy and EG.. 18-8-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003018-41	Intervention
552	2004-005096-42	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II marker identification trial for Tarceva in second line NSCLC patients. 24-6-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005096-42	Population
553	2005-000914-11	Yamanouchi Europe B.V.(to be renamed Astellas Pharma Europe B.V.by August 2005). ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Patients With Advanced Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed One or Two Prior Lines of Therapy, at Least One of .. 14-10-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000914-11	Intervention
554	2005-003097-19	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado A Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 10-2-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003097-19	Intervention
555	2005-004508-35	Royal Marsden Hospital. ClinicalTrialsRegister.eu: THE USE OF PET/CT SCANNING TO ASSESS EARLY RESPONDERS TO TARCEVA (ERLOTINIB): A PHASE II STUDY. 14-12-2005. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004508-35	Population
556	2005-004677-20	University of Heidelberg, K.M.D.S.T.O. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stag.. 17-3-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004677-20	Population
557	2005-005393-73	University Cologne. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT- PET for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treated with Erlotinib and t.. 14-9-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005393-73	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558	2005-005968-90	ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - FONDAZIONE G.PASCALE. ClinicalTrialsRegister.eu: An international multicenter randomized phase III study of first-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin Gemcitabine versus first-line Cisplatin Gemcitabine followed by second-line Er.. 26-2-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005968-90	Population
559	2006-000537-35	Portuguese Lung Cancer Study Group. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Uncontrolled, Multicenter, Phase II study evaluating the efficacy and safety of Cetuximab in combination with Cisplatin & Gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced non.. 4-8-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000537-35	Population
560	2006-000871-13	Merck KGaA. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody EMD 72000 (Matuzumab) in Combination with .. 9-8-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000871-13	Population
561	2006-000899-32	EMD Pharmaceuticals, I.a.a.o.M.K.D.G. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, phase II, open-label controlled study of two different doses and schedules of EMD 72000 (matuzumab) in combination with pemetrexed, or pemetrexed alone, as second-line treatment in subj.. 11-7-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000899-32	Population
562	2006-001197-24	AstraZeneca AB. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Multi-centre Study Comparing gefitinib 250 mg (IRESSA [®] , ϕ) with erlotinib 150 mg (Tarceva [®]) in Previously Treated Patients with Locally Advanced o.. 18-9-2006. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001197-24	Population
563	2006-001973-10	GPC Biotech AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 study comparing sequential satraplatin and erlotinib to single-agent erlotinib in patients \geq 70 years of age with unresectable stage 3 or 4 non-small cell lung cancer as 1st -line therapy. 8-1-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001973-10	Population
564	2006-003568-73	Grupo Espagnol de Cancer de Pulmon. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Erlotinib (Tarceva [®]) Treatment Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Carcinoma of the Lung Who Present Mutations in th.. 7-5-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003568-73	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
565	2006-004526-90	Klinik LÄ¶wenstein gGmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: TaxErb-Protokoll; Docetaxel-Carboplatin Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit local fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom (NSCLC)-ein .. 30-1-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004526-90	Population
566	2006-006359-11	F.Hoffmann-La Roche. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Tarceva® in Combination with Avastin® versus chemotherapy plus Avastin® in 1st line advanced NSCLC patients. 14-9-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006359-11	Population
567	2006-006626-26	Genentech, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination with Tarceva (erlotinib) Compared With Tarceva Alone For.. 18-7-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006626-26	Population
568	2007-001264-72	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of Erlotinib as first line therapy in Non- Small Cell Lung Cancer over-expressing EGFR. 16-5-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001264-72	Intervention
569	2007-002472-34	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, two-stage Phase II study of Lapatinib and Pemetrexed in the second line treatment of advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 6-8-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002472-34	Population
570	2007-003912-72	Eli Lilly and Company Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study Comparing Erlotinib-Pemetrexed, Pemetrexed alone, and Erlotinib alone, as Second-Line Treatment for Non-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell.. 31-10-2007. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003912-72	Population
571	2007-004634-17	ArQule Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study of Erlotinib plus ARQ 197 versus Erlotinib plus Placebo in Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 9-7-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004634-17	Population
572	2007-004786-17	OSPEDALE FATEBENEFRAPELLI E OFTALMICO DI MILANO. ClinicalTrialsRegister.eu: Tailor (Tarceva Italian Lung Optimization tRial) Optimization of erlotinib for the treatment of patients with advanced non small cell lung cancer: an Italian randomised trial. 31-1-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004786-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
573	2007-005941-39	Merck & Co., I. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Randomized Phase I/IIa Trial Evaluating MK-0646 in Combination With Erlotinib (TARCEVA®) for Patients With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer". 30-6-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005941-39	Intervention
574	2008-001264-37	BOEHRINGER ING. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. 20-11-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	Population
575	2008-001736-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva®), on progression-free survival in patients wit.. 12-11-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12	Intervention
576	2008-001762-85	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis.. 14-10-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85	Intervention
577	2008-002018-23	FONDAZIONE HUMANITAS PER LA RICERCA. ClinicalTrialsRegister.eu: MULTICENTRIC RANDOMIZED PHASE III STUDY COMPARING GEFITINIB VERSUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN EGFR FISH POSITIVE NSCLC PATIENTS (RANGE). 21-10-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002018-23	Population
578	2008-002309-38	Novartis FarmacÃ©utica, S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase III, multicÃ©ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ASA404 en combinaciÃ³n con docetaxel, como tratamiento de segunda lÃ­nea para pacientes con cÃ¡ncer de pulmÃ³n de .. 22-12-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002309-38	Intervention
579	2008-004330-24	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Cetuximab followed by Pemetrexed and Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage.. 20-2-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004330-24	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	2008-004908-31	Pharma Mar S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: Ensayo clínico y farmacocinético de fase II de infusión de 30 minutos de PM02734 (Irvalec®) cada tres semanas en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) epidermoide previamente tratado.. 18-11-2008. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004908-31	Publikationstyp
581	2008-005013-21	Institut de Cancérologie de la Loire. ClinicalTrialsRegister.eu: ERBITUX. 23-1-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005013-21	Population
582	2008-005180-33	Centocor B.V. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with So.. 9-2-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005180-33	Population
583	2008-006384-37	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of orally administered RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, as a single agent in patients with recurrent or refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 6-10-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006384-37	Intervention
584	2008-006914-62	Bayer HealthCare AG, 5.L.G. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multi-center, placebo-controlled trial of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with relapsed or refractory advanced predominantly non squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after 2.. 23-4-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006914-62	Intervention
585	2008-008387-27	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin-docetaxel in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a biomarker-based assessment of activity. 30-3-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008387-27	Population
586	2009-009315-22	NVALT. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study of erlotinib compared to single agent chemotherapy-erlotinib combination in pretreated patients with advanced NSCLC (NVALT10 study). 25-2-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009315-22	Intervention
587	2009-012504-13	Pfizer Inc 235 East 42nd Street, N.Y.N. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAP.. 20-1-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
588	2009-012574-12	ImClone LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study of Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Pemetrexed-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of Pa.. 14-9-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012574-12	Population
589	2009-012595-27	Pfizer Inc.235 East 42nd Street, N.Y.N.1. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (.. 20-1-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27	Population
590	2009-012983-14	BioNumerik Pharmaceuticals, I. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with.. 21-10-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14	Population
591	2009-013838-25	ImClone LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Gemcitabine-Cisplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatment of.. 21-10-2009. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013838-25	Population
592	2009-014563-39	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous.. 2-3-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	Population
593	2009-016509-41	WWCR, W.C.R. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. 7-7-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016509-41	Intervention
594	2009-016806-18 (Klinik LÄ¶wenstein gGmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische, randomisierte Phase II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IV UICC 7 mit zwei unterschiedlichen Regimen von Cisplatin / Carboplatin.. 9-12-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016806-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
595	2009-017591-24	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who Were Previously Treated with Fi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017591-24	Population
596	2009-018205-43	Oncology Department. ClinicalTrialsRegister.eu: A clinical phase I / II trial of Belinostat in combination with Erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. 30-6-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018205-43	Intervention
597	2010-018566-23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. ClinicalTrialsRegister.eu: Double blind randomized phase III study of maintenance Pazopanib versus placebo in NSCLC patients non progressive after first line chemotherapy. MAPPING, an EORTC Lung group study. 17-5-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018566-23	Population
598	2010-018945-72	F.Hoffmann-La Roche. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, open-label phase Ib/II study of RO5083945 in combination with cisplatin and gemcitabine/pemetrexed versus cisplatin and gemcitabine/pemetrexed in patients with advanced o.. 27-8-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018945-72	Population
599	2010-020229-42	ROCHE. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial of erlotinib (TARCEVA) or intermittent dosing of erlotinib and docetaxel in male former smokers with locally advanced or metastatic squamous nonsmall cell lung cancer.. 18-7-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020229-42	Intervention
600	2010-020916-12	Astellas Pharma Global Development, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Maintenance OSI 906 plus Erlotinib (Tarceva®), or Erlotinib plus Placebo in Patients with Nonprogression Following Four Cycles of 1st.. 15-3-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020916-12	Population
601	2010-021092-89	SOUTHERN ITALY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. ClinicalTrialsRegister.eu: Cisplatin and Alimta with panitumumaB for Advanced non-squamous Lung cAncer (CABALA Trial): a SICOG multicenter, phase II trial. 7-4-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021092-89	Population
602	2010-022104-50	Stichting NVALT Studies. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study of paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous-non-small cell lung cancer: NVALT12. 22-11-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022104-50	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
603	2010-022365-10	Daiichi Sankyo Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Previously Treated Subjects with Locally Advanced or Metastatic, Non-Squam.. 11-2-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022365-10	Population
604	2010-022656-22 (Pfizer, S.L.U. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, .. 13-9-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22	Intervention
605	2010-023362-44	Institute of oncology Ljubljana. ClinicalTrialsRegister.eu: ITAC 2 TRIAL: INTERMITTENT TKI AND CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. 11-11-2010. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023362-44	Population
606	2010-024011-14	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label two-stage study of orally administered BKM120 in patients with metastatic non-small cell lung cancer with activated PI3K pathway. 22-6-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024011-14	Population
607	2011-000724-15	Eisai Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of Physician's Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 11-11-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Population
608	2011-001084-42	Synta Pharmaceuticals Corp. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer. 15-7-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001084-42	Population
609	2011-001161-41	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-smal.. 20-9-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001161-41	Population
610	2011-001518-33	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. ClinicalTrialsRegister.eu: A signal seeking window trial of AZD8931 in patients with resectable non-small cell lung cancer. 10-9-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001518-33	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
611	2011-001814-33	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrialsRegister.eu: LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. 29-12-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	Intervention
612	2011-002224-40	Genentech, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Onartuzumab (MetMab) in Combination with Tarceva® (erlotinib) in Patients with Me.. 14-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002224-40	Population
613	2011-002347-10 (E7080-703)	Eisai Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous .. 14-10-2011. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10	Population
614	2011-002380-24	Boehringer Ingelheim España, S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-.. 22-2-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24	Population
615	2011-002893-21	Genentech, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF CARBOPLATIN/PACLITAXEL AND CARBOPLATIN/PACLITAXEL/BEVACIZUMAB WITH AND WITHOUT GDC-0941 IN PATIE.. 3-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002893-21	Population
616	2011-003719-42	Genentech Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMab IN COMBINATION WITH EITHER BEVACIZUMAB + PLATINUM + PACLITAXEL OR PEMETREXED.. 29-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003719-42	Population
617	2011-003720-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMab IN COMBINATION WITH PACLITAXEL + CISPLATIN OR CARBOPLATIN AS FIRST-LINE TREA.. 21-6-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003720-12	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
618	2011-004903-20	ClinicalTrialsRegister.eu: Hydroxychloroquine as an anti-autophagy and chromatin modulating drug in combination with erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a single-center single arm open-label phase II trial. 9-5-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004903-20	Intervention
619	2011-004982-33	CytRx Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Study of Tamibarotene Plus Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo Plus Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment for Subjects with Advanced Non.. 12-3-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004982-33	Population
620	2011-005533-39	Debiopharm International SA. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-II evaluation of the safety and efficacy of the oral HSP90 inhibitor Debio 0932 in combination with standard of care in first- and second-line therapy of patients with Stage IIIb or IV No.. 27-2-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005533-39	Intervention
621	2012-000345-12	VU Medical Center. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated non-small cell lung cancer pretreated with reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors. 6-6-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000345-12	Intervention
622	2012-000966-40	Endocyte, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC. 4-7-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000966-40	Population
623	2012-001440-22	ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS). 26-6-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22	Endpunkt
624	2012-002378-30	CellAct Pharma GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma. 23-8-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30	Intervention
625	2012-003126-25	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. 27-9-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
626	2012-003214-13	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatme.. 19-7-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003214-13	Population
627	2012-003361-18	PIERRE FABRE MEDICAMENT. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of oral vinorelbine in Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) positive mutation after a failure to tr.. 24-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003361-18	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
628	2012-003965-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE.. 13-5-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16	Intervention
629	2012-004349-34	Synta Pharmaceuticals Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA. 19-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34	Population
630	2012-004350-29 (ERLO-PK)	herlev hospital. ClinicalTrialsRegister.eu: Variations in plasma concentration in patients with non-small cell lung cancer on fixed-dose erlotinib. 5-12-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004350-29	Intervention
631	2012-004391-19	Merck Sharp & Dohme Corp., a.s.o.M.&.Co.I.M. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer. 9-4-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Population
632	2012-004524-38	IFCT. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer. 31-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38	Publikationstyp (keine Daten verfügbar)
633	2012-004537-16	University of Leeds. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. 25-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
634	2012-004743-68	Puma Biotechnology, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations. 6-5-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68	Population
635	2012-005272-34	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose NVALT. ClinicalTrialsRegister.eu: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment. 28-1-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005272-34	Population
636	2012-005476-33	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled Phase 2 Study Evaluating LY2875358 plus Erlotinib versus Erlotinib as First-Line Treatment in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Activating EGFR Mutations .. 27-8-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005476-33	Intervention
637	2012-005477-31	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating LY2875358 Plus Erlotinib and LY2875358 Monotherapy in MET Diagnostic Positive NSCLC Patients with Acquired Resistance to Erlotinib. 27-8-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005477-31	Population
638	2012-005520-15	IFCT. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III study comparing maintenance by pemetrexed or gemcitabine to surveillance in elderly patient (≥ 70 year old) with advanced Non Small Cell Lung Cancer controlled by induction chemotherapy. 28-2-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005520-15	Population
639	2013-000104-42	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Non-randomized Study of U3-1287 in Combination with Erlotinib in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Extension. 14-6-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000104-42	Population
640	2013-001237-41	Norwegian University of Science and Technology. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 5-6-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41	Population
641	2013-002049-13	Oulu University Hospital. ClinicalTrialsRegister.eu: Erlotinib treatment beyond progression in EGFR mutant or patients who have responded to EGFR TKI in stage IIIB/IV NSCLC. 29-11-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002049-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
642	2013-003299-10	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. 14-1-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10	Population
643	2013-003953-13	Peregrine Pharmaceuticals, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Bavituximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non.. 1-4-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13	Population
644	2013-004089-33	Centre for Human Drug Research. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open Label, Exploratory Study for the Intra-operative Imaging of Folate Receptor Alpha Positive Ovarian and Lung Cancer using the Tumor Specific Imaging Agent EC17. 26-11-2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004089-33	Intervention
645	2013-004303-39	Stichting NVALT Studies. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study of erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed as first-line therapy for advanced EGFR mutated non-small-cell lung cancer. The NVALT17 study. 11-4-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004303-39	Population
646	2013-004698-29 (Threshold Pharmaceuticals, I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for.. 12-5-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29	Population
647	2013-004812-24	Incyte Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-â€“Small Cell Lung Cancer. 4-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24	Population
648	2014-000316-34	Novartis Pharma Services AG. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II multicenter, open-label study of CLR457 administered orally in adult patients with advanced solid malignancies. 12-3-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000316-34	Intervention
649	2014-000323-25	Merck Sharp & Dohme Corp., a.s.o.M.&Co.I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 5-8-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
650	2014-000349-59	department of experimental and clinical medicine "F.Magrassi". ClinicalTrialsRegister.eu: METAL (METformin in Advanced Lung cancer) study: PHASE II STUDY OF METFORMIN PLUS ERLOTINIB IN SECOND LINE THERAPY OF STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS. 12-5-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000349-59	Intervention
651	2014-001077-14	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, single-arm phase IV study to assess the efficacy and safety of afatinib as second-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) har.. 17-12-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001077-14	Population
652	2014-001207-42	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI PARMA. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter randomized trial comparing erlotinib vs mono-chemotherapy in the third-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-mutated or unknown. 3-6-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001207-42	Population
653	2014-001237-83	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.. 1-12-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	Intervention
654	2014-001436-10	Incyte Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. 26-2-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10	Population
655	2014-001473-14	Merck Sharp & Dohme Corp., a.s.o.M.&Co.I. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment of PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 14-10-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Population
656	2014-002161-30	Boehringer Ingelheim International GmbH. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Sm.. 7-9-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
657	2014-002209-39	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. 30-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002209-39	Population
658	2014-002238-29	ClinicalTrialsRegister.eu: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. 18-12-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	Population
659	2014-002565-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic .. 24-10-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30	Population
660	2014-002613-31	Queen Mary University of London. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/IIa study of AZD2014 in combination with Selumetinib in patients with advanced cancers. 27-4-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002613-31	Intervention
661	2014-003083-21	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (Anti-PDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1 SELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAMO.. 20-8-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21	Population
662	2014-003206-32	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTHERAPY NAIVE .. 9-9-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32	Intervention
663	2014-003207-30	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXE.. 11-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
664	2014-003208-59	F.Hoffmann-La Roche Ltd. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION.. 8-6-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59	Intervention
665	2014-003630-23	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Na ⁺ ve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lun.. 30-9-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23	Intervention
666	2014-003859-61	PIERRE FABRE MEDICAMENT. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Phase II study comparing single agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer unfit for a platinum-based chemotherapy. 28-7-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003859-61	Population
667	2014-003891-22	Medical University Innsbruck. ClinicalTrialsRegister.eu: Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. 6-10-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	Intervention
668	2014-004095-31	Freistaat Bayer respresented by University of Regensburg represented by Kaufmännischer Direktor. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib.. 13-7-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31	Population
669	2014-004824-22	Lilly S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Erlotinib in Combination with Ramucirumab or Placebo in Previously Untreated Patients with EGFR Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 24-4-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004824-22	Population
670	2014-005042-21	Eli Lilly and Company. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Ce.. 21-4-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005042-21	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
671	2014-005060-15 (EMR100070-004)	Merck KGaA. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. 24-8-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	Population
672	2014-005586-75	Gustave Roussy. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized double-blind Phase II trial evaluating maintenance olaparib versus placebo in patients with platinum-sensitive advanced non-small cell lung cancer. 8-10-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005586-75	Intervention
673	2015-000307-10	Oslo university hospital. 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. 27-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10	Intervention
674	2015-000907-19	University Medical Center Groningen. ClinicalTrialsRegister.eu: MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imagingâ€™™. 10-9-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19	Intervention
675	2015-001477-41	Boehringer Ingelheim EspaÃ±a, S.A. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double blind phase I/II trial to investigate efficacy, immunogenicity and safety of intradermally administered BI 1361849 (CV9202) plus afatinib versus placebo plus afatinib as first-.. 19-11-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	Intervention
676	2015-003390-15	IFCT. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study evaluating the combination of cetuximab with afatinib as first-line treatment for patients with EGFR mutated Non Small Cell Lung Cancer. 20-11-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003390-15	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
677	ACTRN1261001073099	Individual Professor JZ. WHOICTRP: A Pilot Study of a Steroid Sulphatase Inhibitor. 2014 Jun 30 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001073099	Intervention
678	ACTRN12613000739718	Commercial sector/Industry AstraZeneca Pty Ltd. WHOICTRP: A Blood Diagnostic test for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. 2013 Jul 8 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000739718	Endpunkt

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
679	ACTRN12614001248651	Charities/Societies/Foundations Asbestos Disease Research Institute. WHOICTRP: The first testing of TargomiRs in the human setting: dose-finding studies in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001248651	Intervention
680	ChiCTR-DCD-15006040	Shanghai PH. WHOICTRP: Monitoring of circulating tumor cell (CTC) in the peripheral blood of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with EGFR-TKI. 2015 Mar 9 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DCD-15006040	Population
681	ChiCTR-DOD-15005777	Dept Radiology CHS. WHOICTRP: Detecting EGFR mutation and assessing response to target therapy in non-small-cell lung cancer using CT perfusion and PET-CT. 2015 Jan 13 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DOD-15005777	Population
682	ChiCTR-IOR-14005679	Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. WHOICTRP: Multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of gefitinib plus 'Fuzheng Kang'ai' decoction versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutation. 2015 Jan 6 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005679	Population
683	ChiCTR-ONC-09000355	West China Hospital SU. WHOICTRP: Endostatin in combination with docetaxel for patients with NSCLC who resistant to the prior EGFR-TKI agent treatment. 2015 Sep 14 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-09000355	Intervention
684	ChiCTR-OOC-15006448	Jiaxing FH. WHOICTRP: Comparative Study in Serum proteome of EGFR-TKI Resistance in Patients with Advanced non-small Cell Lung Cancer. 2015 Jun 1 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-15006448	Intervention
685	ChiCTR-RNC-13003350	Tongji University Shanghai Pulmonary Hospital. WHOICTRP: Quantitative detection of EGFR mutation in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving EGFR-TKI therapy. 2014 Jun 29 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RNC-13003350	Population
686	ChiCTR-TRC-10001620	Fujian TH. WHOICTRP: the prospective trial to evaluate the efficacy of individual treatment for advanced NSCLC patients with wild-type of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR). 2015 Oct 6 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001620	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
687	ChiCTR-TRC-11001327	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. WHOICTRP: Randomized Phase IV Trial of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 2015 Sep 28 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001327	Population
688	ChiCTR-TRC-12002466	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. WHOICTRP: A prospective, open-labelled, randomized, multicenter phase II study to evaluate efficacy and safety of Erlotinib vs NP chemotherapy as adjuvant therapy in post radical operation IIIA NSCLC patients with EGFR 19 or 21 exon mutation. 2015 Oct 27 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002466	Population
689	ChiCTR-TRC-14004885	The First affiliated Hospital of Guangxi Medical University. WHOICTRP: Intercalated combination of chemotherapy and icotinib followed by icotinib maintenance compared with chemotherapy followed by icotinib maintenance in EGFR mutant patients with advanced Non-Small-Cell. 2014 Oct 13 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004885	Population
690	CTRI/2012/04/002589	Pfizer I. WHOICTRP: Clinical and Epidemiological Study of EGFR Mutation and EML4-ALK. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002589	Endpunkt
691	CTRI/2012/05/002665	Dr SR. WHOICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED STUDY TO OBSERVE AND EVALUATE THE INCIDENCE OF EGFR MUTATIONS IN ADULT INDIAN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002665	Endpunkt
692	CTRI/2013/10/004077	Roche Products India Pvt Ltd. WHOICTRP: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)Mutation Status in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in India. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004077	Endpunkt
693	CTRI/2014/08/004846	Tata MH. WHOICTRP: A study to compare Skin toxicity with Erlotinib Vs Gefitinib in Lung cancer patients. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004846	Population
694	JPRN-C000000126	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: Immunohistochemical analysis of EGFR, HER2 and their phosphorylated status, and Insulin-like growth factor-1 receptor in tumor tissues obtained from non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000126	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
695	JPRN-C000000151	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: Phase II study of gefitinib in patients with EGFR mutation positive- advanced non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000151	Population
696	JPRN-C000000184	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. WHOICTRP: Phase II study of gefitinib in untreated advanced non-small cell lung cancer with EGF receptor mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000184	Population
697	JPRN-C000000376	NEJ Gefitinib Study Group. WHOICTRP: Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin/Paclitaxel in Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000376	Population
698	JPRN-C000000408	Okayama University Cancer and Thoracic Surgery. WHOICTRP: Gefitinib monotherapy in patients with post-operative recurrent non-small-cell lung cancer with the EGFR mutation: a Phase II study. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000408	Intervention
699	JPRN-C000000436	Investigators IVAN. WHOICTRP: A phase II study of Iressa and vinorelbine/gemcitabine in chemo-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer screened for EGFR mutation status. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000436	Population
700	JPRN-JapicCTI-101085	Chugai Pharmaceutical Co. L. WHOICTRP: Phase II study of RG1415(erlotinib hydrochloride) for NSCLC patients with EGFR mutations. 2014 Jun 3 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101085	Intervention
701	JPRN-JapicCTI-111390	Chugai Pharmaceutical Co. L. WHOICTRP: A Phase II, open-label, randomized trial of RG1415 plus bevacizumab versus RG1415 alone as a 1st line therapy for advanced or metastatic NSCLC patients with EGFR mutation. 2014 Oct 13 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111390	Population
702	JPRN-JapicCTI-121808	Kyowa Hakko Kirin Co. L. WHOICTRP: Phase 2 study of ARQ 197 plus erlotinib. 2015 Sep 15 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121808	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
703	JPRN-JapicCTI-132077	Chugai Pharmaceutical Co. L. WHOICTRP: A PHASE II STUDY OF PRO143966 IN COMBINATION WITH Ro50-8231 AS A FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH MET-POSITIVE AND EGFR MUTATION POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MATERIAL study). 2015 Mar 3 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132077	Population
704	JPRN-JapicCTI-142569	Chugai Pharmaceutical Co. L. WHOICTRP: Survival FU of JO25567 study. 2014 Oct 13 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142569	Intervention
705	JPRN-UMIN000000539	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: PhaseIII study of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer with EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000539	Population
706	JPRN-UMIN000001066	Nagasaki Thoracic Oncology Group. WHOICTRP: To evaluate the relationships between the serum concentration of EGFR-TKIs and the effects and toxicities of them. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001066	Population
707	JPRN-UMIN000001509	Okayama Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for relapsed patients with non-small-cell lung cancer who do not possess any active EGFR gene mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001509	Population
708	JPRN-UMIN000001738	Thoracic Medical Oncology NCC. WHOICTRP: Phase II study of gefitinib therapy inserted by chemotherapy as first line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001738	Population
709	JPRN-UMIN000001800	North Japan Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II study of irinotecan and tegafur gimeracil for NSCLC with EGFR mutation which resistant to EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001800	Intervention
710	JPRN-UMIN000001849	Nagasaki Thoracic Oncology Group. WHOICTRP: phase II study of Erlotinib for non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001849	Population
711	JPRN-UMIN000001863	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: A Phase II study of Gefitinib as First-Line Treatment for Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 2015 Nov 17 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001863	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
712	JPRN-UMIN000001966	Juntendo University SoM. WHOICTRP: Clinical study of a combined use of EGFR-TKI and autologous lymphocyte-activated killer cells (LAK) therapy for advanced non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001966	Population
713	JPRN-UMIN000002095	Okayama Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II study of cisplatin, docetaxel, and irinotecan, followed by gefitinib, gemcitabine and vinorelbine for patients with non-small-cell lung cancer harboring active EGFR gene mutations (OLCSG0704). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002095	Population
714	JPRN-UMIN000002453	Respiratory Medicine KUH. WHOICTRP: 2nd-line Tarceva+ALIMTA for EGFR mutation negative non-small, non-squamous lung cancer (TALIMTA STUDY). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002453	Population
715	JPRN-UMIN000002622	Kobe Lung Cancer Oncology Study Group. WHOICTRP: Pemetrexed Monotherapy for Performance Status 2 Patients in Treatment of Non-Small and Non-Squamous Cell Lung Cancer Patients Without EGFR Mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002622	Population
716	JPRN-UMIN000002692	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002692	Population
717	JPRN-UMIN000002716	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002716	Population
718	JPRN-UMIN000002789	North East Japan Study Group/The Tokyo. WHOICTRP: Randomized phase II study of continuous gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations (NEJ005/TCOG0902). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002789	Population
719	JPRN-UMIN000002795	North East Japan Study Group /The Tokyo. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR(NEJ006/TCOG0903). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002795	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
720	JPRN-UMIN000002846	Hokkaido Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in previously untreated non-small cell, non-squamous cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002846	Population
721	JPRN-UMIN000002861	Shizuoka General Hospital Respiratory center. WHOICTRP: A phase II study of erlotinib for patients with pretreated non-small cell lung cancer with brain metastasis and sensitive EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002861	Population
722	JPRN-UMIN000002880	Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations TORANOMON HOSPITAL. WHOICTRP: Prospective Phase II trial of Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002880	Population
723	JPRN-UMIN000003215	Fujita Health University Hospital Division of Respiriology and Allergology. WHOICTRP: A Phase II Study for the efficacy and safety of Erlotinib for Patients previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003215	Population
724	JPRN-UMIN000003263	Hanshin Cancer Study Group. WHOICTRP: A Phase 2 Study of Bevacizumab in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer harboring Mutations of EGFR after failing First-line EGFR-TKIs. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003263	Intervention
725	JPRN-UMIN000003270	Lung Oncology Group. WHOICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib therapy in recurrent or advanced non-small cell lung cancer patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003270	Population
726	JPRN-UMIN000003274	National Hospital Organization. WHOICTRP: A phase II trial of gefitinib and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003274	Population
727	JPRN-UMIN000003313	Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003313	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
728	JPRN-UMIN000003354	Kanagawa Cancer Center. WHOICTRP: A phase II study of carboplatin plus pemetrexed followed by gefitinib for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003354	Population
729	JPRN-UMIN000003393	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003393	Population
730	JPRN-UMIN000003394	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003394	Population
731	JPRN-UMIN000003422	Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: A phase II study of erlotinib/S-1 combination therapy in patients with recurrent or advanced non-small lung cancer who do not possess active EGFR mutation.(TORG0913). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003422	Population
732	JPRN-UMIN000003523	Lung Oncology Group. WHOICTRP: Vignette study for Treatment Selection in Patients with Non-small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations (LOGIK-0903). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003523	Population
733	JPRN-UMIN000003622	Kanagawa Cancer Center. WHOICTRP: A phase II study of nedaplatin plus irinotecan for stage III/IV and EGFR mutation negative non-small cell lung cancer with high-risk factors. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003622	Population
734	JPRN-UMIN000003645	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. WHOICTRP: Phase II study of CDDP/Alimuta combined with bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer without harboring sensitive EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003645	Population
735	JPRN-UMIN000003653	Kanagawa Cancer Center. WHOICTRP: Phase II study of S-1 plus amrubicin as the 2nd-line treatment for non-small cell lung cancer without EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003653	Population
736	JPRN-UMIN000003712	Osaka Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and EGFR-TKI in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Failing EGFR-TKIs. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003712	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
737	JPRN-UMIN000003736	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation (CJLSG0909). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003736	Population
738	JPRN-UMIN000003737	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation (CJLSG0910). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003737	Population
739	JPRN-UMIN000003808	Osaka Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and Gefitinib in Chemotherapy Naive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of EGFR. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003808	Population
740	JPRN-UMIN000003855	Department of Thoracic Oncology. WHOICTRP: Phase II study of cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab for EGFR mutation negative or unknown stage III/IV non-small-cell lung cancer (non-squamous cell lung cancer). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003855	Population
741	JPRN-UMIN000004194	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: A randomized phase III study of continuous maintenance Bevacizumab with or without Pemetrexed after induction therapy of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer whose EGFR mutation status is not active (other than Exon 19 deletion or Exon 21 point mutation) or is not known. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004194	Population
742	JPRN-UMIN000004207	Hokuriku Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: A Phase II Study of Erlotinib monotherapy for patients with non-small cell lung cancer without EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004207	Population
743	JPRN-UMIN000004296	Okayama Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: A phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004296	Population
744	JPRN-UMIN000004360	NHO Kinki-chuo Chest Medical Center. WHOICTRP: a study for association between environmental tobacco smoke exposure and EGFR and KRAS mutations in never smokers with non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004360	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
745	JPRN-UMIN000004561	Fukushima Medical University cc. WHOICTRP: A phase II study of Erlotinib for elderly patients previously treated non-small cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004561	Population
746	JPRN-UMIN000004563	Fukushima Medical University cc. WHOICTRP: A phase II study of Erlotinib for patients previously treated non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004563	Population
747	JPRN-UMIN000004686	Niigata Lung Cancer Treatment Group. WHOICTRP: A phase II study of Carboplatin+Pemetrexed. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004686	Intervention
748	JPRN-UMIN000004703	Osaka City University. WHOICTRP: Plasma and cerebrospinal fluid concentrations treated with daily dose and high dose weekly erlotinib in non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastases. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004703	Population
749	JPRN-UMIN000004731	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Phase II study of carboplatin and pemetrexed plus bevacizumab after failure of first-line EGFR TKI therapy for non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004731	Population
750	JPRN-UMIN000004822	Kanagawa Cancer Center. WHOICTRP: A phase II study of first-line gefitinib for advanced and recurrent EGFR mutation positive non-small cell lung cancer with high-risk factors. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004822	Population
751	JPRN-UMIN000005058	Respiratory Center AMUH. WHOICTRP: Phase II study of S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring no EGFR gene mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005058	Population
752	JPRN-UMIN000005086	Lung Oncology Group. WHOICTRP: Phase II trial of induction gefitinib followed by cisplatin and docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR activating mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005086	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
753	JPRN-UMIN000005131	Foundation for Biomedical Research and Innovation. WHOICTRP: Prospective study for correlation between disease progression and detection of T790M in plasma DNA using MBP-QP method in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005131	Population
754	JPRN-UMIN000005181	Osaka Univ.Hospital Respiratory Medicine. WHOICTRP: Phase I/II study of Irinotecan and Erlotinib in patients for EGFR mutation negative previously treated non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005181	Population
755	JPRN-UMIN000005491	Hiroshima ch. WHOICTRP: PhaseII study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005491	Population
756	JPRN-UMIN000005503	National hospital organization Kinki-Chuo Chest Medical Center. WHOICTRP: First-line trial of CBDCA + S-1 + Gefitinib for patients with advanced or reccurent NSCLC patients harboring activating mutation of the EGFR gene. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005503	Population
757	JPRN-UMIN000005754	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Serum marker analysis of Erlotinib treatment in previously treated Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with and without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation (additional study of CJLSG0903/0904). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005754	Population
758	JPRN-UMIN000005872	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. WHOICTRP: A Phase 2 Study of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab followed by Bevacizumab and Erlotinib maintenance for Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutations. (HOT1101). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005872	Population
759	JPRN-UMIN000005873	Hamamatsu University School of Medicine FDoS. WHOICTRP: Phase I Study of Irinotecan and Erlotinib in Patients with Erlotinib Failure for EGFR Mutations Non-Small Cell Lung Cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005873	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
760	JPRN-UMIN000005917	Kyoto Prefectural University of Medicine. WHOICTRP: Feasibility study of Pemetrexed/Cisplatin/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles followed by Pemetrexed/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles as maintenance therapy for patients with stage IV EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005917	Population
761	JPRN-UMIN000005934	Kansai Medical University. WHOICTRP: Phase II Trial of Erlotinib Plus Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005934	Population
762	JPRN-UMIN000005991	Toho University Omori Medical Center. WHOICTRP: A Phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin Plus Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed in patients with previously untreated stage III/IV or non-squamous non-small-cell and lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005991	Population
763	JPRN-UMIN000006021	Isekai H. WHOICTRP: Trimodality therapy in EGFR mutation status negative patients with stage IV non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006021	Population
764	JPRN-UMIN000006252	Clinical trial coordinating committee for WJOG. WHOICTRP: A randomized phase III trial of adjuvant gefitinib versus cisplatin and vinorelbine in completely resected (stage II-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutated EGFR (investigator-initiated multicenter clinical trial). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006252	Population
765	JPRN-UMIN000006273	National Hospital Organization Kyushu Medical Center. WHOICTRP: A phase I study of pemetrexed and gefitinib in chemotherapy naive elderly patients with non- small cell lung cancer harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006273	Population
766	JPRN-UMIN000006340	North-East Japan Study Group. WHOICTRP: Phase III study comparing gefitinib with gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation (NEJ009). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006340	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
767	JPRN-UMIN000006457	Kyushu University. WHOICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutation who acquired resistance to prior gefitinib treatment (TAILORED-1 study). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006457	Intervention
768	JPRN-UMIN000006459	Kyushu University. WHOICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutation who failed to prior treatment (TAILORED-2 study). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006459	Population
769	JPRN-UMIN000006518	Kitasato university hospital. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib in advanced or recurrent EGFR mutation positive Non-small cell lung cancer patients who were previously treated with intrapleural therapy for malignant pleural effusion. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006518	Population
770	JPRN-UMIN000006532	Nihon University School of Medicine. WHOICTRP: A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for EGFR mutation negative previously treated non-squamous non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006532	Population
771	JPRN-UMIN000006762	Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. WHOICTRP: Detection of EGFR and K-ras gene mutations in serum of non-small cell lung cancer patients. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006762	Population
772	JPRN-UMIN000006976	Lung Oncology Group. WHOICTRP: Randomized phase II trial evaluating epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) plus chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previously treated EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006976	Population
773	JPRN-UMIN000007765	The Japan-Multinational Trial Organization(. WHOICTRP: A randomized phase II trial of docetaxel or pemetrexed with or without gefitinib in elderly advanced non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutation after failure of the therapy as first-line treatment. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007765	Population
774	JPRN-UMIN000007817	Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital. WHOICTRP: Exploratory study of detection of mutated EGFR from plasma of patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007817	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
775	JPRN-UMIN000008027	Lung Oncology Group. WHOICTRP: Multicenter phase II trial of continuous EGFR-TKIs for elderly patients with EGFR sensitive mutation who failed the first EGFR-TKIs treatment for advanced non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008027	Population
776	JPRN-UMIN000008033	Toho University Omori Medical Center. WHOICTRP: A phase II study of Erlotinib plus Pemetrexed for Non Small Cell Lung Cancer with T790M negative previously treated with EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008033	Intervention
777	JPRN-UMIN000008364	North East Japan Study Group. WHOICTRP: Chemotherapy with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) or chemotherapy alone in elderly patients with advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR-TKI (NEJ017). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008364	Population
778	JPRN-UMIN000008366	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: A phase II study of gefitinib with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable, stage III Non-Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008366	Population
779	JPRN-UMIN000008398	Gunma UH. WHOICTRP: Phase II study of Erlotinib for previously treated advanced or recurrent non-small-cell lung cancer with EGFR wild type and KRAS wild type. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008398	Population
780	JPRN-UMIN000008937	Juntendo University Graduate School of Medicine. WHOICTRP: An exploratory study on efficacy and QOL of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed in stage IIIB/IV or recurrent patients with non-squamous NSCLC without EGFR activating mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008937	Population
781	JPRN-UMIN000009345	Okayama Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II Trial of Carboplatin plus S-1 for Previously Untreated Elderly Patients with Advanced Non-small-cell lung cancer with Wild Type Epidermal Growth Factor Receptor (OLCSG1202). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009345	Population
782	JPRN-UMIN000009602	Lung Oncology Group. WHOICTRP: A randomized Phase II Study of Bevacizumab in Combination with Docetaxel or S-1 as second line therapy in wild-type EGFR Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. After failure to first line therapy, platinum doublet plus bevacizumab. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009602	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
783	JPRN-UMIN000009603	Respiratory Center SUNYH. WHOICTRP: Phase II study evaluating Erlotinib/Bevacizumab therapy as a second line therapy for advanced relapsed EGFR mutation positive non-squamous NSCLC patients who received first line combination therapy including platinum and Bevacizumab. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009603	Population
784	JPRN-UMIN000009870	University of Occupational and Environmental Health. WHOICTRP: Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870	Population
785	JPRN-UMIN000010525	Second Division DoIMHUSoM. WHOICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 study. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010525	Population
786	JPRN-UMIN000010526	Second Division DoIMHUSoM. WHOICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 trial. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010526	Population
787	JPRN-UMIN000010538	Executive committee. WHOICTRP: Observational study of treatment of epidermal growth factor receptor activating mutation positive(EGFRm+)advanced or recurrent non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010538	Studientyp
788	JPRN-UMIN000010582	Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: Multicenter phase II study of amrubicin plus erlotinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010582	Population
789	JPRN-UMIN000010681	Thoracic Oncology Teseach Group. WHOICTRP: Multicenter randomized phase II study of cisplatin+pemetrexed+bevacizumab followed by maintenance pemetrexed with or without bevacizumab in patients chemotherapy-naive advanced non-squamous non-small cell lung cancer with wild type EGFR(TORG1321). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010681	Population
790	JPRN-UMIN000010709	Hanshin-Saga Collaborative Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II trial of gefitinib plus pemetrexed after the relapse to gefitinib in the patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR gene mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010709	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
791	JPRN-UMIN000010935	Second Division DoIMHUSoM. WHOICTRP: The combination therapy of pemetrexed and continued EGFR-TKIs beyond disease progression to first-line EGFR-TKIs treatments in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a phase 2 trial. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010935	Intervention
792	JPRN-UMIN000011126	Lung Oncology Group. WHOICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer without EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011126	Population
793	JPRN-UMIN000011174	Lung Oncology Group. WHOICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer with EGFR sensitive mutations LOGIK1302-. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011174	Population
794	JPRN-UMIN000011467	Nagasaki Thoracic Oncology Group. WHOICTRP: Evaluation of efficacy of erlotinib in patients with untreated, EGFR mutation positive, untreated-locally advanced NSCLC. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011467	Population
795	JPRN-UMIN000011472	OSAKA LCSG. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for elderly patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, 75 years-old or older, and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1303). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011472	Population
796	JPRN-UMIN000011473	OSAKA LCSG. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, poor performance status and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1304). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011473	Population
797	JPRN-UMIN000011986	Itabashi central medical center. WHOICTRP: A phase 2 Study of the efficacy and safty of erlotinib therapy for 3/4 stage EGFR gene mutation positive EGFR-TKI untreated non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011986	Population
798	JPRN-UMIN000012056	Shimane university hospital. WHOICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012056	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
799	JPRN-UMIN000012215	Niigata Lung Cancer Treatment Group. WHOICTRP: A phase II study of Cisplatin+Pemetrexed. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012215	Intervention
800	JPRN-UMIN000012292	Kyoto Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: Randomized Phase 2 trial of Individualized Monotherapy based on CYFRA-21-1 serum levels before treatment Versus Pemetrexed Monotherapy in Older Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer and wild-type EGFR tumors. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012292	Population
801	JPRN-UMIN000012514	Department of Respiratory Medicine KUH. WHOICTRP: A phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non- Small Cell Lung Cancer with brain metastasis and Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012514	Intervention
802	JPRN-UMIN000012515	Department of Respiratory Medicine KUH. WHOICTRP: To evaluate the efficacy and safety of Erlotinib and Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer with brain metastasis who acquired resistance to prior EGFR-TKI treatment harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012515	Intervention
803	JPRN-UMIN000012536	Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic diseases. WHOICTRP: Phase I study of Erlotinib with Cisplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab for chemotherapy naive advanced non-squamous non small cell lung cancer harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012536	Population
804	JPRN-UMIN000012725	Department of Thoracic Surgery TUH. WHOICTRP: Phase II study of neoadjuvant erlotinib in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer with EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012725	Population
805	JPRN-UMIN000013055	Department of Thoracic Oncology. WHOICTRP: Erlotinib in non- or light-smoker patients with NSCLC harboring wild type EGFR and wild type ALK. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013055	Population
806	JPRN-UMIN000013125	Department of Pulmonary Medicine SoMKUTJ. WHOICTRP: A efficacy of maintenance intensification therapy by(Bevacizumab)/Pemetrexed/Carboplatin or Cisplatin after induction therapy by Erlotinib for EGFR mutation positive non - squamous non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013125	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
807	JPRN-UMIN000013202	Kansai Medical University Hirakata Hospital. WHOICTRP: A phase I/II study of Erlotinib/Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab in chemotherapy-naive patients with EGFR mutation positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013202	Population
808	JPRN-UMIN000013316	Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: Randomized phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard care +/- continuous gefitinib treatment beyond progression in patients with advanced NSCLC after 1st line treatment with gefitinib(TORG1019). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013316	Intervention
809	JPRN-UMIN000013387	Lung Cancer Experts Network (LCEN). WHOICTRP: A phase II study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with pemetrexed in elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor non-squamous non-small-cell lung cancer (LCEN1301). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013387	Population
810	JPRN-UMIN000013586	BAGEL study group. WHOICTRP: Randomised phase 2 trial of gefitinib plus bevacizumab vs gefitinib alone in patients with EGFR mutant non-squamous non small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013586	Population
811	JPRN-UMIN000014065	Kinki-Chuo Chest Medical Center. WHOICTRP: A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	Population
812	JPRN-UMIN000014091	Makoto M. WHOICTRP: Study of association between effect of afatinib for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating free DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014091	Intervention
813	JPRN-UMIN000014092	Miyagi C. WHOICTRP: Study of association between effect of first EGFR-TKI for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating tumor DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014092	Population
814	JPRN-UMIN000014181	National hospital organization Kinki-Chuo Chest Medical Center. WHOICTRP: Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
815	JPRN-UMIN000014299	Dept.of Respiratory Medicine OPH. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with advanced stage of non-small cell lung cancer, undetectable epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations by PNA LNA PCR clamp method, but positive immuno-staining with anti-EGFR mutation-specific antibodies. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014299	Population
816	JPRN-UMIN000014443	Department of Thoracic and Visceral Surgery. WHOICTRP: Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. - Phase II study-. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	Population
817	JPRN-UMIN000014477	National Hospital Organization Kyushu Medical Center DoRM. WHOICTRP: Feasibility study of pemetrexed / bevacizumab / erlotinib in chemotherapy naüve patients with non- small cell lung cancer harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014477	Population
818	JPRN-UMIN000014710	Foundation for Biomedical Research and Innovation. WHOICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	Population
819	JPRN-UMIN000014820	Gunma University Graduate School of Medicine. WHOICTRP: Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	Population
820	JPRN-UMIN000014981	Gunma University Graduate School of Medicine. WHOICTRP: Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC haboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	Population
821	JPRN-UMIN000015193	Cancer Research Center KU. WHOICTRP: Phase I of Vorinostat-Iressa combined therapy on resistance by BIM polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015193	Intervention
822	JPRN-UMIN000015414	Department of Thoracic Oncology. WHOICTRP: Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	Population
823	JPRN-UMIN000015461	West Japan Oncology Group. WHOICTRP: Feasibility study on detecting EGFR T790M mutation in cell free DNA. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015461	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
824	JPRN-UMIN000015467	Department of Thoracic Oncology. WHOICTRP: Phase II study of erlotinib plus bevacizumab and inserted cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab as a 1st-line treatment for advanced non-squamous, non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015467	Population
825	JPRN-UMIN000015552	Dokkyo Medical University. WHOICTRP: The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	Intervention
826	JPRN-UMIN000015568	Okayama University Hospital. WHOICTRP: Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	Intervention
827	JPRN-UMIN000015569	Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy FHUSoM. WHOICTRP: A prospective observational study of temporal change in pulmonary function during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment in patients with non-small cell lung carcinoma. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015569	Intervention
828	JPRN-UMIN000015582	North East Japan Study Group. WHOICTRP: Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	Intervention
829	JPRN-UMIN000015612	North East Japan Study Group. WHOICTRP: Relationship between ILD induced by EGFR-TKI and MUC4 genetic polymorphism in patients harboring EGFR mutations - NEJ022 Study, a case-control study within a cohort. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015612	Intervention
830	JPRN-UMIN000015830	Teikyo university school of medicine. WHOICTRP: Circulating tumor cells for EGFR-TKI resistance in NSCLC patients; prospective, multicenter study. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015830	Population
831	JPRN-UMIN000015834	Osaka Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
832	JPRN-UMIN000015944	Okayama Lung Cancer Study Group. WHOICTRP: Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation:phaseI study. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	Population
833	JPRN-UMIN000015949	NPO Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: A Prospective, Multi-center Phase II Trial on the Efficacy and Safety of Low-dose Erlotinib Monotherapy for Frail Patients with EGFR Mutation-positive, Non-small Cell Lung Cancer(TORG1425). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015949	Population
834	JPRN-UMIN000016029	Juntendo University. WHOICTRP: Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	Population
835	JPRN-UMIN000016173	Kurashiki CH. WHOICTRP: A phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer without EGFR mutation nor ALK fusion gene in salvage setting. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173	Population
836	JPRN-UMIN000016348	Miyagi Cancer Center. WHOICTRP: EGFR-mutation analysis of circulating tumor DNA with high sensitive methods and concordance to effect of EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016348	Population
837	JPRN-UMIN000016391	Tohoku University Hospital. WHOICTRP: Phase II study of gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for elderly patients with EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016391	Population
838	JPRN-UMIN000016441	Hirosaki University Graduate School of Medicine. WHOICTRP: Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	Intervention
839	JPRN-UMIN000016444	Kyoto Thoracic Oncology Research Group. WHOICTRP: A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
840	JPRN-UMIN000016507	Shizuoka cancer center. WHOICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in patients with performance status 2 to 3 and EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016507	Intervention
841	JPRN-UMIN000016550	Tokyo Medical University. WHOICTRP: Untreated IIIB/IV period with the EGFR mutation in the gene, phase II study of Gefitinib and the pemetrexed / bevacizumab combination maintenance therapy after Gefitinib and the cisplatin / pemetrexed / bevacizumab combination induction therapy for non-squamous epithelium non-small cell lung cancer of the latter recurrence. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016550	Population
842	JPRN-UMIN000016765	Division of Medical Oncology and Molecular Respiriology FoMTU. WHOICTRP: Phase II Study of Vinorelbine + TS-1 in Patients with EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016765	Population
843	JPRN-UMIN000016837	Dept.of Respiratory Medicine KCH. WHOICTRP: Evaluation of Prognostic Impact of Serum Autoantibody in Patients with Metastatic Non-small-Cell Lung Cancer without EGFR activating mutation nor ALK fusion gene. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016837	Population
844	JPRN-UMIN000016879	Clinical Research Support Center. WHOICTRP: Mutation analyses of plasma and tumor DNA in EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016879	Population
845	JPRN-UMIN000016904	Department of Internal medicine sdHUSoM. WHOICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in chemo-naive patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring sensitive EGFR gene mutations(HSR1501). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016904	Population
846	JPRN-UMIN000016916	Central Japan Lung Study Group. WHOICTRP: Multicenter, retrospective, and observational study of afatinib treatment in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation who previously treated with EGFR-TKI. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016916	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
847	JPRN-UMIN000017050	Hokkaido University Hospital Fdom. WHOICTRP: First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation -Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Afatinib-. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	Population
848	JPRN-UMIN000017069	North East Japan Study Group. WHOICTRP: Randomized phase III study comparing erlotinib plus bevacizumab to erlotinib alone in patients with previously untreated non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation (NEJ026). 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017069	Population
849	JPRN-UMIN000017581	National Cancer Center. WHOICTRP: Quantitative followup study of the EGFR activating mutation fraction in cell-free DNA from non small cell lung cancer patient during EGFR-TKI therapy. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017581	Population
850	JPRN-UMIN000017750	Saitama Medical University International Medical Center. WHOICTRP: Phase II study to prove the validity of Hangeshashin-to for diarrhea by Afatinib. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017750	Intervention
851	JPRN-UMIN000017877	Non Profit Organization North East Japan Study Group. WHOICTRP: First-line afatinib in patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations; non-randomized phase II trial. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	Intervention
852	JPRN-UMIN000018150	The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital. WHOICTRP: Examination of having T790M or not after the EGFR-TKI tolerance in the EGFR gene variation-positive progress non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018150	Endpunkt
853	JPRN-UMIN000018233	Shimane university hospital. WHOICTRP: Phase 2 study of Nab-Paclitaxel for patients with previously treated EGFR wild-type non-small-cell lung cancer. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018233	Population
854	JPRN-UMIN000018392	National Hospital Organization Kyushu Medical Center Department of Respiratory Medicine. WHOICTRP: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) plus Minocycline against afatinib-induced diarrhea, mucositis oral and rash acneiform in patients with non-small cell lung cancer:Multicenter Phase II study. 2015 Oct 19 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018392	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
855	NTR3362	VU University Medical Center. WHOICTRP: Gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated NSCLC pretreated with EGFR TKI's. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3362	Intervention
856	NTR3603	VU University Medical Center. WHOICTRP: Hoog-gedoseerde, pulsatiele erlotinib na progressie op standaard dosering erlotinib bij EGFR-gemuteerde NSCLC patienten. 2015 Dec 7 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3603	Intervention
857	NTR3792	VU University Medical Center. WHOICTRP: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment - NVALT 16. 2014 Jul 21 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3792	Intervention
858	NTR4588	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). WHOICTRP: Treatment with BIBF1120 capsules lung carcinoma patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT15). 2014 Jul 21 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4588	Population
859	NTR5203	VU University Medical Center. WHOICTRP: A study of radioactive afatinib, [18F]afatinib, in lung cancer patients, to evaluate its uptake in tumors and its predictive value to identify patients who will respond to afatinib therapy. 2015 Aug 10 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	Intervention
860	EUCTR2004-003017-16-FR	Novartis Pharma Services. WHOICTRP: A combined phase 1 and 2 study investigating the combination of RAD001 and erlotinib in patients with advanced NSCLC previously treated only with chemotherapy - N/A. 2015 Jul 10 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-003017-16-FR	Population
861	ISRCTN69481429	Cancer Research UK C. WHOICTRP: Dose escalation trial of oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitor, Vandetanib in combination with the oral Mitogen Activated Kinase (MEK) inhibitor, Selumetinib (VanSel-1) in solid tumours (dose escalation) and NSCLC (expansion cohort). 2015 Jan 13 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69481429	Endpunkt
862	EUCTR2013-004324-11-NL	Stichting Ns. WHOICTRP: Study with BIBF1120 in lung cancer patients with an abnormal fibroblast growth factor-1 receptor (NVALT-15 study). 2014 Dec 8 . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004324-11-NL	Population
<i>PharmNet.Bund</i>			
863	2010-018945-72	Hoffmann-La R. PharmNetBund: A randomized, multicenter, open-label phase Ib/II study of RO5083945 in combination with cisplatin and gemcitabine/pemetrexed versus cisplatin and gemcitabine/pemetrexed in patients with advanced or recurrent non small cell lung cancer who have not received prior chemotherapy. 10-08-2010 .	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
864	2010-020916-12	Astellas Pharma Global Development I. PharmNetBund: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Maintenance OSI 906 plus Erlotinib (Tarceva ^{1/2}), or Erlotinib plus Placebo in Patients with Nonprogression Following Four Cycles of 1st-line Platinum-based Chemotherapy for Advanced NSCLC. 29-12-2010.	Population
865	2012-002378-30	CellAct PG. PharmNetBund: Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma PharmNetBund: CAP7.1 in einer Phase II Studie zur Behandlung von Patienten mit therapie-refraktären Tumoren. 23-08-2012 .	Intervention
866	2012-003965-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNetBund: A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens(CheckMate 063: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 063)+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 17-Sep-12)+Protocol Amendment 05 - German specific+Protocol Amendment 06 - German specific Revised protocol 02 - including protocol amdt 04. 13-05-2013.	Intervention
867	2013-003953-13	Peregrine Pharmaceuticals I. PharmNetBund: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. 01-04-2014.	Population
868	2014-001237-83	Roche Ltd FH. PharmNetBund: A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. 29-09-2014 .	Intervention
869	2014-003630-23	Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNetBund: An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, or Nivolumab plus platinum doublet chemotherapy versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Naïve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 24-09-2015.	Population
870	2014-003929-17	Novartis Pharma Services. PharmNetBund: Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies. 01-10-2015.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
871	2014-005060-15	Merck KG. PharmNetBund: A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. 15-06-2015 .	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated</p> <p><i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date</p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Last refreshed on</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesoberbehörde</p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-152 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 4-152 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nachfolgend sind für alle Studien, die in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 genannt sind, Extraktionstabellen nach CONSORT oder TREND jeweils mit einem Flow-Chart dargestellt.

Tabelle 4-152: Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase II Extensionsteil) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Aktivierende Mutationen (Exon 19-Deletionen, L858R) im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Gen gehören zu den häufigsten genetischen Ursachen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Die Behandlung dieser Formen des NSCLC erfolgt mit sogenannten EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Etwa 70% der Patienten sprechen auf die Behandlung mit einem EGFR TKI an und weisen ein medianes Gesamtüberleben von etwa zwei Jahren auf. Nach etwa 9-14 Monaten kommt es jedoch bei allen Patienten zu einer Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz. Bei ca. 60% dieser Patienten kann die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden. Für Patienten, die unter TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression infolge einer T790M-Mutation erfahren haben, existieren bislang keine weiteren zielgerichteten Therapieoptionen. In dieser Krankheitssituation wird in der Regel eine Chemotherapie eingeleitet.</p> <p>Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten der erworbenen TKI-Resistenzmutation T790M inhibiert.</p> <p>Die AURA-Studie (D5160C00001) ist eine unverblindete, einarmige, multizentrische und internationale kombinierte Phase-I/II-Erstanwendungsstudie an Patienten mit NSCLC. Sie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten EGFR-mutations-positiven NSCLC, die unter vorheriger Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben.</p> <p>Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I Dosisescalationsteil • Phase I Dosisexpansionsteil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Phase II-Extensionsteil <p>Die nachfolgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf den Phase II-Extensionsteil (AURAex-Studie), da dieser der Nutzenbewertung zugrunde liegt. In dieser Studie werden etwa 175 Patienten rekrutiert, welche eine Krankheitsprogression während einer EGFR TKI-Behandlung infolge einer T790M-Mutation tragen.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Patienteneinwilligung 2. ≥ 18 Jahre; Patienten aus Japan ≥ 20 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 4. Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter einer vorherigen EGFR-TKI Therapie mit z.B. Gefitinib oder Erlotinib (nicht zutreffend für: Erstlinien Expansionskohorte) Weitere Therapie sind erlaubt. Bei allen Patienten muss vor Studieneinschluss unter der letzten Behandlung eine radiologisch gesicherte Krankheitsprogression vorliegen. 5. Für Patienten muss eines der folgenden Kriterien zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR TKI Sensitivität assoziiert ist (inklusive G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q) • Klinisches Ansprechen unter einer vorherigen EGFR TKI-Therapie (gemäß Jackman Kriterien) und im weiteren Therapieverlauf Entwicklung einer objektiv bestätigten Progression (RECIST oder WHO) 6. Vor Studieneinschluss Untersuchung des T790M-Mutationsstatus im Zentrallabor; bestätigter T790M-Mutationsstatus (positiv oder negativ), untersucht an einer Biopsie, die bei Progression nach der zuletzt gegeben Therapie durchgeführt wurde (unabhängig ob dies eine TKI-Therapie oder Chemotherapie war) 7. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebenserwartung zwölf Wochen 8. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien geeignete Läsion (zur Baseline ≥ 10mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥ 15mm im Kurzachsendurchmesser). 9. Für prä-menopausale Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest (im Urin- oder Serum) vor Therapiebeginn vorliegen, es müssen adäquate Verhütungsmethoden angewendet werden. Stillen ist nicht erlaubt. Für post-menopausale Frauen muss eines der nachfolgenden Kriterien zutreffen <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopause definiert als Alter von >50 Jahre, die nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Frauen <50 Jahre, wenn sie nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind und mit LH und FSH im postmenopausalen Bereich. • Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur. <p>10. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z.B. Kondomen</p> <p>11. Zustimmung japanischer Patienten zur Hospitalisierung beginnend mit der ersten Dosierung bis zum ersten Tag des zweiten Behandlungszyklus</p> <p>12. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI (z.B. Erlotinib, Gefitinib) im Zeitraum von 8 Tagen oder der 5-fachen Halbwertszeit (abhängig davon, welches der längere Zeitraum ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Jede zytotoxische Chemotherapie, Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • AZD9291 in der vorliegenden Studie (bereits in der Studie erfolgte Dosierung) • Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Palliative Strahlentherapie innerhalb einer Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation Ausnahme: Patienten, die eine Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitefeld-Strahlentherapie erhalten, die 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein muss • Einnahme von CYP2C8- oder CYP3A4-hemmenden Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen 2. Bestehende Toxizität > Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 infolge einer vorherigen Therapie, mit der Ausnahme von Alopezie und einer platintherapie-bedingten Neuropathie Grad 2 3. Rückenmarkskompression oder Gehirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch und stabil und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung nicht mit Steroiden behandelt 4. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die es dem Patienten unmöglich machen, an der Studie teilzunehmen oder die Compliance gefährden würden, oder aktive Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV) 5. -Kardiale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) >470 ms berechnet aus 3 EKG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliches klinisch auffälliges Ruheelektrokardiogramm, PR Interval >250 ms • Jeglicher Risikofaktor, der zu einer QTc Verlängerung führen kann <p>6. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung</p> <p>7. Inadäquate Organ- und Knochenmark-Funktion wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl <1,5x10⁹/l • Thrombozyten <100x10⁹/l • Hämoglobin <90 g/l • Alaninaminotransferase >2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper Limit of Normal) oder >5xULN bei Lebermetastasen • Aspartataminotransferase >2,5xULN oder >5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen • Gesamtbilirubin >1,5xULN oder >3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen • Kreatinin >1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault) <p>8. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit zum Schlucken der Studienmedikation oder vorangegangene schwere Darmresektion, die eine ausreichende Absorption von Osimertinib verhindern würde.</p> <p>9. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern oder gegenüber strukturverwandten Substanzen</p> <p>10. Stillende Frauen</p> <p>11. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie</p> <p>12. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält</p> <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen:</p> <p>13. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation</p> <p>14. Nicht-leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probennahme</p> <p><u>Studienzentren:</u> 46 Zentren aus 10 Ländern: USA, Japan, Süd Korea, Australien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Taiwan, UK</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Alle Studienteilnehmer:</u> Osimertinib (p.o.) 80 mg täglich. Ein Behandlungszyklus wird als Zeitraum von 21 Tagen definiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit nachgewiesener T790M-Resistenzmutation und einer Krankheitsprogression während oder nach vorhergehender Therapie mit einem EGFR-TKI
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (Objektive Ansprechrate; ORR) der oralen Gabe von AZD9291 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC und Tumorprogression nach einer vorhergehenden Therapie mit einem EGFR TKI <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von AZD9291 und dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550) nach Verabreichung mehrerer oraler Dosen • Erhalt weiterer Daten zur antitumoralen Aktivität von AZD9291 mittels Bestimmung der Dauer des Ansprechens (DoR), der Krankheitskontrollrate (DCR), der Tumorverkleinerung (TS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), Version 1.1, sowie Gesamtüberleben (OS) • Untersuchung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und ausgewählten Endpunkten zur Wirksamkeit, Pharmakodynamik und/oder Sicherheit • Nachweis einer biologischen Modulation pharmakodynamischer Marker bei EGFR- und T790M-mutations-positiven Tumoren, bei selektierten klinischen Dosierungen. <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sammlung und Lagerung von Plasma für potentielle explorative Untersuchungen von Biomarkern im Blut, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten • Sammlung und Lagerung von DNA für zukünftige exploratorische Untersuchungen von Genen/genetischen Variationen, die Auswirkungen haben könnten auf die Pharmakokinetik (PK) oder das Ansprechen (d.h. Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf die Behandlung mit AZD9291 und/oder das Risiko, an Krebs zu erkranken • Sammlung und Lagerung von diagnostischen Tumorproben und frischem Tumorbiopsiematerial für potentielle zukünftige explorative Untersuchungen von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen können (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) • Erhebung von Patient Reported Outcomes (PRO) Daten zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität • Explorative Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik und ausgewählter Endpunkte (ggf. auch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PRO und Biomarkern im Blut), sofern sinnvoll</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interviewbasierte Erfassung von selbst-wahrgenommener Nebenwirkungen und deren Bedeutung auch in Relation zur Behandlung • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und seiner Metabolite in der Zerebrospinalflüssigkeit • Sammlung und Lagerung von Zerebrospinalflüssigkeit zur Untersuchung von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) <p><u>Definitionen der im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Definitionen von patientenrelevanten Endpunkten</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>ORR (primärer Endpunkt):</i> Prozentualer Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) (d.h. Best Objective Response (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Einschätzung eines Blinded Independent Central Reviews (BICR) auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1) ○ <i>DCR (sekundärer Endpunkt):</i> Prozentualer Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder einem stabilen Erkrankungszustand (SD) ○ <i>PFS (sekundärer Endpunkt):</i> Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (RECIST-basiert) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit AZD9291 abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. ○ <i>OS (sekundärer Endpunkt):</i> Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache ○ <i>Tumor- und Therapie-assoziierte Symptomatik (explorativer Endpunkt):</i> Skalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens ○ <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL):</i> Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ○ <i>Sicherheit und Verträglichkeit:</i> Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0.3 oder neuere Version) • <u>Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung des Tumorstatus (für ORR, DCR und PFS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels CT oder MRT ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression. Beurteilung des Ansprechens anhand Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie ein BICR</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Für OS liegen keine besonderen Erhebungsmethoden vor. ○ Erfassung Tumor- und Therapie-assoziiertes Symptome mittels EORTC QLQ-LC13, sowie HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch. <p>Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung der Symptomatik oder der HRQoL im Vergleich zu Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt eingestuft:</p> <p>QLQ-LC13 Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als fünf Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (≤ -5 Punkte), „verschlechtert“ ($\geq +5$ Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft.</p> <p>QLQ-C30 Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤ -10 Punkte), „verschlechtert“ ($\geq +10$ Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Hinsichtlich der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustandes wurde eine Veränderung als „verbessert“ ($\leq +10$ Punkte), „verschlechtert“ (≥ -10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft.</p> <p>Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder bis zum Tod. Ferner wurde für jede Skala/jedes Symptom die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als prozentualer Anteil von Patienten, die an zwei im Mindestabstand von 18 Tagen aufeinander folgenden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf das jeweilige Symptom eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zeigten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erfassung Unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Jedes Unerwünschte Ereignis, welches nicht ausgestanden war, wurde vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarzt solange wie medizinisch angezeigt, überwacht.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fallzahlen</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=175 Patienten in der gesamten Studienpopulation ○ N=50 Patienten mit alleiniger EGFR TKI-Vorbehandlung (Zweitlinie) ○ N=125 Patienten mit EGFR TKI- und mindestens einer weiteren Krebstherapie (Drittlinie und höhere Linien) ○ Eine Studienpopulation von 175 Patienten ermöglichte es, ORR mit einer Genauigkeit von $\pm 8\%$ angeben zu können. Die Genauigkeit innerhalb der Zweitlinienkohorte lag bei $\pm 13\%$ (N=50) und innerhalb der Kohorte mit Patienten in höheren Therapielinien bei $\pm 9\%$ (N=125). • <u>Interim-Analysen</u> Eine formale Interim-Analyse war nicht geplant. Etwa drei und acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten erfolgte ein Datenschnitt. Die finale Analyse der Endpunkte ist für 12-24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant. • <u>Abbruchkriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Freie Entscheidung des Patienten zu jeder Zeit ○ Unerwünschte Ereignisse ○ Schwangerschaft ○ Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) ○ Bestätigte Krankheitsprogression ○ Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzungen für die Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllen
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten vor.
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: keine Verblindung der Prüfsubstanz
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. • Evaluable for Response Analysis Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und die bei Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR einen gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumor hatten. <p><u>Patientenrelevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ORR</i> ORR nach Einschätzung des BICR unter Verwendung der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set.</p> <p>Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt und die Analyse auf Basis der FAS-Population durch das BICR wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p>Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen waren für ORR a priori gemäß Statistischem Analyseplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ethnie (Asian vs. Non-Asian) ○ Geschlecht ○ Alter bei Screening (<65 vs. ≥65) ○ Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del. vs. L858R) ○ Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate) ○ Gehirnmastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) ○ Raucherstatus (Niemals geraucht vs. jemals geraucht) ○ Letzte Behandlung EGFR TKI (ja vs. nein) ○ Zeitpunkt der letzten EGFR TKI-Behandlung (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor Studienbeginn) ○ Patienten mit nachweisbarer T790M-Mutation im Plasma, sofern Daten verfügbar (ja vs. nein) <ul style="list-style-type: none"> ● DCR Die Analyse der DCR erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis Set durch das BICR. <p>Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PFS Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population durch das BICR. <p>Die Analyse durch auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse.</p> <p>PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Gesamtanzahl der Ereignisse, das mediane PFS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve inkl. des 95%-Konfidenzintervalls) und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 3, 6, 12 und 18 Monaten progressionsfrei waren, wurden zusammenfassend dargestellt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 280 1417 584"> <p>• <i>OS</i> Die Analyse von OS erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> <p>OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, sobald eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (>20) eingetreten waren. Die Gesamtanzahl der Todesfälle, das mediane OS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve) und der prozentuale Anteil von Patienten, die nach 6, 12 und 18 Monaten am Leben waren, wurden zusammenfassend dargestellt.</p> <li data-bbox="687 595 1417 842"> <p>• <i>Symptomatik und HRQoL</i> Für alle Skalen und Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30/LC13 wurde je Erhebungszeitpunkt der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung im Vergleich zu Baseline, sowie die Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline je Erhebungszeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung) zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Sofern ausreichende Daten vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten (Teilpopulation der FAS), die einen Baseline-Score von ≤ 90 (QLQ-C30) oder ≤ 95 (QLQ-LC13) aufwiesen.</p> <p>Für alle Skalen und Items beider Fragebögen wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Rate der Patienten mit einer Verbesserung unter Verwendung der Newcombe-Wilson-Methode berechnet. Der Zähler basierte auf den Patienten (Teilpopulation der FAS) die einen Baseline-Score von ≥ 10 (QLQ-C30) oder ≥ 5 (QLQ-LC13) aufwiesen.</p> <li data-bbox="687 1245 1417 1644"> <p>• <i>UE</i> Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der FAS-Population.</p> <p>Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Patienten, die innerhalb eines SOC oder PT mehrere UE erlitten, wurden nur einmal gezählt. Für die Auswertung der UE-Schweregrade wurde das jeweils schwerste UE innerhalb eines SOC oder PT berücksichtigt.</p>
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 14.05.2014 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 21.10.2014

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Parameter	Gesamt N=201	Zweitlinie N=61	≥Drittlinie N=140
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Alter in Jahren			
		MW±SD	61,4±10,58	62,6±10,24	60,9±10,73
		Median	62	61	63
		[Min., Max.]	[37, 89]	[45, 89]	[37, 84]
		Altersgruppe in Jahren, n (%)			
		<50	30 (14,9)	5 (8,2)	25 (17,9)
		≥50 bis <65	86 (42,8)	29 (47,5)	57 (40,7)
		≥65 bis <75	64 (31,8)	18 (29,5)	46 (32,9)
		≥75	21 (10,4)	9 (14,9)	12 (8,6)
		Geschlecht , n (%)			
		Männlich	68 (33,8)	20 (32,8)	48 (34,3)
		Weiblich	133 (66,2)	41 (67,2)	92 (65,7)
		Rauchstatus , n (%)			
		Nie geraucht	160 (76,2)	52 (76,5)	108 (76,1)
		Ehemaliger Raucher	48 (22,9)	16 (23,5)	32 (22,5)
		Aktiver Raucher	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Ethnie , n (%)			
		Weiß	76 (38,2)	24 (40,7)	52 (37,1)
		Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Asiatisch	114 (57,3)	32 (54,2)	82 (58,6)
		Andere	4 (2,0)	1 (1,7)	3 (2,1)
		Unbekannt	4 (2,0)	2 (3,4)	2 (1,4)
		Abstammung , n (%)			
		Hispanisch oder Latino	16 (8,0)	3 (4,9)	13 (9,3)
		Afroamerikanisch	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)	45 (22,4)	17 (27,9)	28 (20,0)
		Chinesisch	30 (14,9)	11 (18,0)	19 (13,6)
		Japanisch	35 (17,4)	3 (4,9)	32 (22,9)
		Andere	74 (36,8)	27 (44,3)	47 (33,6)
		EGFR-Mutationen , n (%)			
		T790M	197 (98,0)	59 (96,7)	138 (98,6)
		Exon 19 Del.	142 (70,6)	44 (72,1)	98 (70,0)
		L858R	51 (25,4)	16 (26,2)	35 (25,0)
		G719X	4 (2,0)	1 (1,6)	3 (2,1)
		S768I	3 (1,5)	0	3 (2,1)
		Exon 20 Ins.	2 (1,0)	1 (1,6)	1 (0,7)
		Krankheitsstadium , n (%)			
		Metastasierend	197 (98,0)	59 (96,7)	138 (98,6)
		Nur lokal fortgeschritten	4 (2,0)	2 (3,3)	2 (1,4)
		Histologischer Typus , n (%)			
		Adenokarzinom (NOS)	171 (85,1)	54 (88,5)	117 (83,6)
		Azinär	11 (5,5)	3 (4,9)	8 (5,7)
		Papillär	10 (5,0)	2 (3,3)	8 (5,7)
		Bronchioalveolär	3 (1,5)	1 (1,6)	2 (1,4)
		Adenosquamös	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Andere	5 (2,5)	1 (1,6)	4 (2,9)
		WHO Performance Status , n (%)			
		0	68 (33,8)	25 (41,0)	43 (30,7)
		1	132 (65,7)	36 (59,0)	96 (68,6)
		2	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Gehirnmetastasen , n (%)					
ja	74 (36,8)	14 (23,0)	60 (42,9)		
Anzahl vorheriger Therapien , n (%)					
1	61 (30,3)	61 (100)	0		
2	49 (24,4)	0	49 (35,0)		
3	33 (16,4)	0	33 (23,6)		
4	22 (10,9)	0	22 (15,7)		
5	14 (7,0)	0	14 (10,0)		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		>5	22 (10,9)	0	22 (15,7)
		Strahlentherapie, n (%)			
		ja	103 (51,2)	29 (39,3)	79 (46,4)
		Arten vorheriger systemischer Therapien, n (%)			
		EGFR TKI	201 (100)	61 (100)	140 (100)
		Platinbasiert	122 (60,7)	0	122 (87,1)
		Kombination mit Bevacizumab	25 (12,4)	0	25 (17,9)
		Andere	55 (27,4)	0	55 (39,3)
		EGFR TKI, n (%)			
		Gefitinib	117 (58,2)	32 (52,5)	85 (60,7)
		Erlotinib	116 (57,7)	28 (45,9)	88 (62,9)
		Afatinib	36 (17,9)	0	36 (25,7)
		Afatinib und Cetuximab	4 (2,0)	0	4 (2,9)
		Dacomitinib	4 (2,0)	1 (1,6)	3 (2,1)
		Andere	5 (2,5)	0	5 (3,6)
		Zeitpunkt der letzten TKI-Behandlung vor Einschluss, n (%)			
		<30 Tage	105 (52,2)	44 (72,1)	61 (43,6)
		≥30 Tage	54 (26,9)	17 (27,9)	37 (26,4)
		Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung, n (%)			
		<6 Monate	43 (21,4)	0	43 (30,7)
		≥6 Monate	158 (78,6)	61 (100)	97 (69,3)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	In Bezug auf demografische, sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Patientenkohorten gleich.			
a: Nach TREND 2004					
b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 07.09.2015), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (44, 62, 64)					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

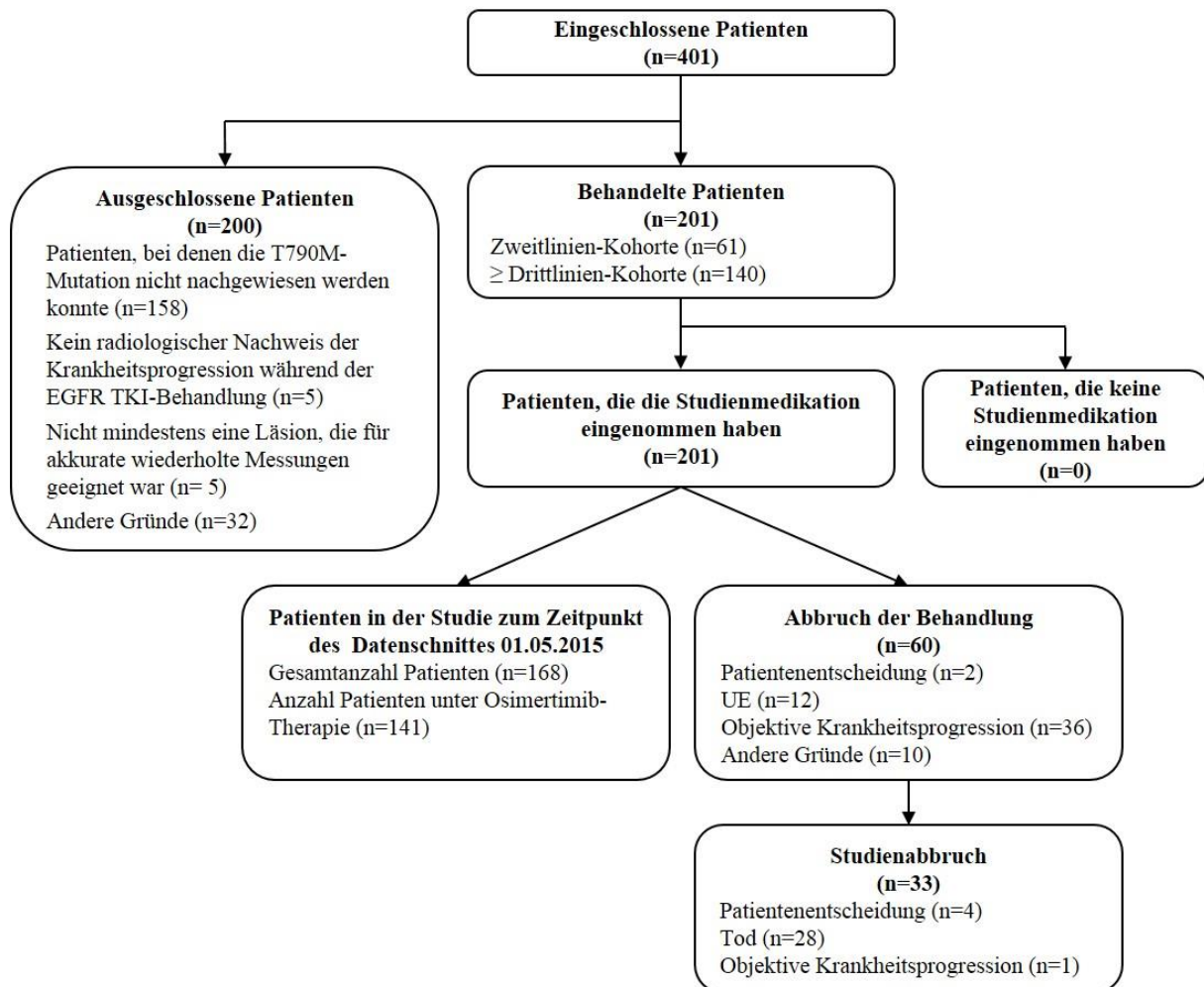


Abbildung 4-31: Patientenfluss der AURA-Studie (nur Phase II Extensionsteil); Datenschnitt: 01.05.2015

Tabelle 4-153: Studiendesign und -methodik der AURA2-Studie (D5160C00002) nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Aktivierende Mutationen (Exon 19-Deletionen, L858R) im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Gen gehören zu den häufigsten genetischen Ursachen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Die Behandlung dieser Formen des NSCLC erfolgt mit sogenannten EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI). Etwa 70% der Patienten sprechen auf die Behandlung mit einem EGFR TKI an und weisen ein medianes Gesamtüberleben von etwa zwei Jahren auf. Nach etwa 9-14 Monaten kommt es jedoch bei allen Patienten zu einer Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz. Bei ca. 60% dieser Patienten kann die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden. Für Patienten, die unter TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression infolge einer T790M-Mutation erfahren haben, existieren bislang keine weiteren zielgerichteten Therapieoptionen. In dieser Krankheitssituation wird in der Regel eine Chemotherapie eingeleitet.</p> <p>Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten der erworbenen TKI-Resistenzmutation T790M inhibiert.</p> <p>Die AURA2-Studie (D5160C00002), eine offene, einarmige Phase II-Studie, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die unter vorheriger Behandlung mit einem EGFR TKI aufgrund einer erworbenen T790M-Mutation eine Krankheitsprogression erfahren haben.</p> <p>Die AURA2-Studie besteht aus zwei Patienten-Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zweitlinientherapie-Kohorte: Chemotherapie-naive Patienten mit einer Progression nach einer Erstlinientherapie mit einem EGFR TKI • ≥Drittlinientherapie-Kohorte: Patienten mit einer Progression nach einer Therapie mit einem EGFR TKI und platinhaltigen Kombinationschemotherapie
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Schriftliche Patienteneinwilligung 3. Männlich oder weiblich; ≥18 Jahre; Patienten aus Japan ≥20 Jahre 4. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 5. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt. 6. Radiologische Dokumentation der Krankheitsprogression <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach einer Erstlinientherapie mit einem EGFR TKI oder ○ Nach einer Therapie mit einem EGFR TKI- und platinhaltigen Kombinationschemotherapie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Therapien sind erlaubt. Bei allen Patienten muss vor Studieneinschluss unter der letzten Behandlung eine radiologisch gesicherte Krankheitsprogression vorliegen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR TKI Sensitivität assoziiert ist (inklusive G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q) 8. Vor Studieneinschluss Untersuchung des T790M-Mutationsstatus im Zentrallabor; bestätigter T790M-Mutationsstatus (positiv oder negativ), untersucht an einer Biopsie, die bei Progression nach der zuletzt gegeben Therapie durchgeführt wurde 9. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebenserwartung zwölf Wochen 10. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien geeignete Läsion (zur Baseline ≥ 10mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥ 15mm im Kurzdurchmesser). 11. Für prä-menopausale Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest (im Urin- oder Serum) vor Therapiebeginn vorliegen, es müssen adäquate Verhütungsmethoden angewendet werden. Stillen ist nicht erlaubt. Für post-menopausale Frauen muss eines der nachfolgenden Kriterien zutreffen <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopause definiert als Alter von >50 Jahre, die nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind. • Frauen <50 Jahre, wenn sie nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind und mit LH und FSH im post-menopausalen Bereich. • Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur. 12. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z. B. Kondomen 13. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mitwirkung an der Planung und/oder Durchführung der Studie. 2. Behandlung mit: <ul style="list-style-type: none"> • EGFR TKI (z.B. Erlotinib, Gefitinib) im Zeitraum von 8 Tagen oder der 5-fachen Halbwertszeit (abhängig davon, welches der längere Zeitraum ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Jede zytotoxische Chemotherapie, Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorherige Behandlung mit AZD9291 oder einem anderen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EGFR TKI der dritten Generation (z.B. Co-1686)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Palliative Strahlentherapie innerhalb einer Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Ausnahme: Patienten, die eine Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitefeld-Strahlentherapie erhalten, die 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein muss • Einnahme von CYP2C8- oder CYP3A4-hemmenden Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen <p>3. Bestehende Toxizität > Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 infolge einer vorherigen Therapie, mit der Ausnahme von Alopezie und einer platintherapie bedingten Neuropathie Grad 2</p> <p>4. Rückenmarkskompression oder Gehirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch und stabil und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung nicht mit Steroiden behandelt</p> <p>5. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die es dem Patienten unmöglich machen, an der Studie teilzunehmen oder die Compliance gefährden würden, oder aktive Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV)</p> <p>6. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit zum Schlucken der Studienmedikation oder vorangegangene schwere Darmresektion, die eine ausreichende Absorption von Osimertinib verhindern würde.</p> <p>7. Kardiale Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) >470 ms berechnet aus 3 EKG • Jegliches klinisch auffälliges Ruheelektrokardiogramm, PR Interval >250 ms • Jeglicher Risikofaktor, der zu einer QTc Verlängerung führen kann <p>8. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung</p> <p>9. Inadäquate Organ- und Knochenmark-Funktion wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl <1,5x10⁹/l • Thrombozyten <100x10⁹/l • Hämoglobin <90 g/l • Alaninaminotransferase >2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper imit of Normal) oder >5xULN bei Lebermetastasen • Aspartataminotransferase >2,5xULN oder >5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen • Gesamtbilirubin >1,5xULN oder >3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen • Kreatinin >1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gault)</p> <p>10. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern oder gegenüber strukturverwandten Substanzen</p> <p>11. Stillende Frauen</p> <p>12. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält</p> <p>Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen:</p> <p>13. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation</p> <p>14. Nicht-leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probennahme</p> <p>Studienzentren:</p> <p>44 Zentren aus 8 Ländern: Kanada, Hong Kong, Italien, Japan, Süd Korea, Spanien, Taiwan, USA</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Studienteilnehmer:</p> <p>Osimertinib (p.o.) 80 mg täglich. Eine Zykluslänge wurde als 21-Tage-Zeitraum definiert.</p>
5	Spezifisches Studienziel	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit nachgewiesener T790M-Resistenzmutation und einer Krankheitsprogression während oder nach vorhergehender Therapie mit einem EGFR TKI</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit gemessen an dem Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt weiterer Daten zur Wirksamkeit von AZD9291 mittels Bestimmung der Dauer des Ansprechens (DoR), der Krankheitskontrollrate (DCR), der Tumorverkleinerung (TS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS), sowie Gesamtüberleben (OS) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit • Untersuchung des Effektes von AZD9291 auf das QT-Intervall (korrigiert um die Herzschlagfrequenz; QTc) nach oraler Einnahme von Patienten mit NSCLC • Untersuchung des Effektes von AZD9291 auf krankheits-assoziierte Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Einflusses einer AZD9291-Behandlung und des Krankheitsbildes auf den Wert des Gesundheitszustandes • Beschreibung und Evaluierung des Ressourcen-Gebrauchs, der mit einer AZD9291-Behandlung und der Grunderkrankung verbunden ist. • Weitere Beschreibung des Einflusses von AZD9291 auf das Überleben, einschließlich des Einflusses prognostischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Faktoren, weiterer Folgetherapien und des Krankheitsverlaufs (weitere Progression und Symptomveränderungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik und ausgewählter Endpunkte (beispielsweise Wirksamkeit, Sicherheit, QTc-Intervall und/oder PRO), sofern sinnvoll • Sammlung und Lagerung von Plasma für potentielle explorative Untersuchungen von Biomarkern im Blut, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten • Sammlung und Lagerung von zusätzlichem Tumorgewebe, welches nach bestätigter Progression unter der letzten Behandlung gewonnen wurde, für die Durchführung notwendiger technischer Studien durch Dritte im Kontext der Entwicklung und Zulassung von Companion Diagnostics • Sammlung und Lagerung von ctDNA; Diese wird für den Nachweis genetischer Veränderungen einschließlich, aber nicht ausschließlich, EGFR-Mutationen (T790M, L858R, etc.) verwendet. Die Proben können mit anderen Diagnostik-Partnern für die Entwicklung eines ctDNA-basierten EGFR T790M Mutationstestes geteilt werden. • Sammlung und Lagerung von DNA für zukünftige exploratorische Untersuchungen von Genen/genetischen Variationen, die Auswirkungen haben könnten auf die Pharmakokinetik (PK) oder das Ansprechen (d.h. Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf die Behandlung mit AZD9291 und/oder das Risiko, an Krebs zu erkranken • Untersuchung patienten-berichteter unerwünschter Ereignisse gemäß CTCAE (PRO-CTCAE) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und seiner Metabolite in der Zerebrospinalflüssigkeit • Sammlung und Lagerung von Zerebrospinalflüssigkeit zur Untersuchung von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) <p><u>Definitionen der im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Definitionen von patientenrelevanten Endpunkten</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>ORR (primärer Endpunkt):</i> Prozentualer Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) (d.h. Best Objective Response (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Einschätzung eines Blinded Independent Central Reviews (BICR) auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1) ○ <i>DCR (sekundärer Endpunkt):</i> Prozentualer Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder einem stabilen Erkrankungszustand (SD) ○ <i>PFS (sekundärer Endpunkt):</i> Zeit ab der ersten Gabe der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (RECIST-basiert) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit AZD9291 abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OS (<i>sekundärer Endpunkt</i>): Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache ○ Tumor- und Therapie-assoziierte Symptomatik (<i>explorativer Endpunkt</i>): Skalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens ○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL): Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sowie des EQ-5D-Fragebogens ○ Sicherheit und Verträglichkeit: Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0.3 oder neuere Version) <ul style="list-style-type: none"> ● <u>Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung des Tumorstatus (für ORR, DCR und PFS) mittels CT oder MRT ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression. Beurteilung des Ansprechens anhand Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie ein BICR ○ Für OS liegen keine besonderen Erhebungsmethoden vor ○ Erfassung Tumor- und Therapie-assoziiierter Symptome mittels EORTC QLQ-LC13 ab Baseline wöchentlich und ab dem dritten Zyklus alle 3 Wochen. Erfassung der HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch <p>Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung der Symptomatik oder der HRQoL im Vergleich zu Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt eingestuft:</p> <p><u>QLQ-LC13</u></p> <p>Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als fünf Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (≤ -5 Punkte), „verschlechtert“ ($\geq +5$ Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft.</p> <p><u>QLQ-C30</u></p> <p>Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤ -10 Punkte), „verschlechtert“ ($\geq +10$ Punkte) oder „stabil“ (alle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Hinsichtlich der Funktionskalen und dem globalen Gesundheitszustandes wurde eine Veränderung als „verbessert“ ($\leq +10$ Punkte), „verschlechtert“ (≥ -10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft.</p> <p>Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder bis zum Tod. Ferner wurde für jede Skala/jedes Symptom die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als prozentualer Anteil von Patienten, die an zwei im Mindestabstand von 18 Tagen aufeinander folgenden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf das jeweilige Symptom eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zeigten.</p> <p>Für die Auswertung des EQ-5D-Fragebogens wurden die Angaben der Patienten für jede Dimension in einen populationsgewichteten Indexwert (hier UK als Base Case) transformiert. Zusätzlich wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Zustand) bis 1 (bester vorstellbarer Zustand) beurteilen sollten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erfassung Unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Jedes Unerwünschte Ereignis, welches nicht ausgestanden war, wurde vom Prüfarzt solange wie medizinisch angezeigt, überwacht.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fallzahlen</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ N=175 Patienten in der gesamten Studienpopulation ○ N=50 Patienten mit alleiniger EGFR TKI-Vorbehandlung (Zweitlinie) ○ N=125 Patienten mit EGFR TKI- und mindestens einer weiteren Krebstherapie (Drittlinie und höhere Linien) ○ Eine Studienpopulation von 175 Patienten ermöglichte es, ORR mit einer Genauigkeit von $\pm 8\%$ angeben zu können. Die Genauigkeit innerhalb der Zweitlinienkohorte lag bei $\pm 13\%$ (N=50) und innerhalb der Kohorte mit Patienten in höheren Therapielinien bei $\pm 9\%$ (N=125). • <u>Interim-Analysen</u> Eine formale Interim-Analyse war nicht geplant. Etwa drei und acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten erfolgte ein Datenschnitt. Die finale Analyse der Endpunkte ist für 12-24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Abbruchkriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Freie Entscheidung des Patienten zu jeder Zeit ○ Unerwünschte Ereignisse ○ Schwangerschaft ○ Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) ○ Bestätigte Krankheitsprogression ○ Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzungen für die Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllen
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten vor.
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: keine Verblindung der Prüfsubstanz
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. • Evaluable for Response Analysis Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und die bei Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR einen gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumor hatten. <p><u>Patientenrelevante Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ORR</i> ORR nach Einschätzung des BICR unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. <p>Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt und die Analyse auf Basis der FAS-Population durch das BICR wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p>Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen waren für ORR a priori gemäß Statistischem Analyseplan definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ethnie (Asian vs. Non-Asian) ○ Geschlecht ○ Alter bei Screening (<65 vs. ≥65) ○ Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del. vs. L858R)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate) ○ Gehirnetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) ○ Raucherstatus (Niemals geraucht vs. jemals geraucht) ○ Letzte Behandlung EGFR TKI (ja vs. nein) ○ Zeitpunkt der letzten EGFR TKI-Behandlung (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor Studienbeginn) ○ Patienten mit nachweisbarer T790M-Mutation im Plasma, sofern Daten verfügbar (ja vs. nein) <ul style="list-style-type: none"> ● DCR Die Analyse der DCR erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis Set durch das BICR. Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson ● PFS Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population durch das BICR. Die Analyse durch auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Gesamtanzahl der Ereignisse, das mediane PFS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve inkl. des 95%-Konfidenzintervalls) und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 3, 6, 12 und 18 Monaten progressionsfrei waren, wurden zusammenfassend dargestellt ● OS Die Analyse von OS erfolgte auf Basis der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, sobald eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (>20) eingetreten waren. Die Gesamtanzahl der Todesfälle, das mediane OS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve) und der prozentuale Anteil von Patienten, die nach 6, 12 und 18 Monaten am Leben waren, wurden zusammenfassend dargestellt. ● Symptomatik und HRQoL Für alle Skalen und Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30/LC13 wurde je Erhebungszeitpunkt der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung im Vergleich zu Baseline, sowie die Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline je Erhebungszeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung) zusammenfassend dargestellt. Sofern ausreichende Daten vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																				
		<p>Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung erlitten oder verstarben und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurden zusammenfassend dargestellt. Ebenfalls wurde der Anteil lebender und Symptom-freier Patienten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten analysiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten (Teilpopulation der FAS), die einen Baseline-Score von ≤ 90 (QLQ-C30) oder ≤ 95 (QLQ-LC13) aufwiesen.</p> <p>Für alle Skalen und Items beider Fragebögen wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Rate der Patienten mit einer Verbesserung unter Verwendung der Newcombe-Wilson-Methode berechnet. Der Zähler basierte auf den Patienten (Teilpopulation der FAS) die einen Baseline-Score von ≥ 10 (QLQ-C30) oder ≥ 5 (QLQ-LC13) aufwiesen.</p> <p>Für alle Dimensionen des EQ-5D-Fragebogens wurde ein populationsgewichteter Indexwert ermittelt. Zusätzlich wurde die VAS erhoben. Die Ergebnisse wurden als Veränderungen zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>UE</i> Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der FAS-Population. <p>Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Patienten, die innerhalb eines SOC oder PT mehrere UE erlitten, wurden nur einmal gezählt. Für die Auswertung der UE-Schweregrade wurde das jeweils schwerste UE innerhalb eines SOC oder PT berücksichtigt.</p>																																																				
Ergebnisse																																																						
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle																																																				
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 13.06.2014 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 27.10.2014																																																				
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Gesamt N=210</th> <th>Zweitlinie N=68</th> <th>\geqDrittlinie N=142</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Alter in Jahren</td> </tr> <tr> <td>MW\pmSD</td> <td>62,9\pm10,91</td> <td>64,0\pm11,76</td> <td>62,4\pm10,48</td> </tr> <tr> <td>Median [Min., Max.]</td> <td>64,0 [35, 88]</td> <td>63,5 [36, 88]</td> <td>63,5 [35, 84]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Altersgruppe in Jahren, n (%)</td> </tr> <tr> <td><50</td> <td>20 (9,5)</td> <td>5 (7,4)</td> <td>15 (10,6)</td> </tr> <tr> <td>\geq50 bis <65</td> <td>88 (41,9)</td> <td>29 (42,6)</td> <td>59 (41,5)</td> </tr> <tr> <td>\geq65 bis <75</td> <td>69 (32,9)</td> <td>20 (29,6)</td> <td>49 (34,5)</td> </tr> <tr> <td>\geq75</td> <td>33 (15,7)</td> <td>14 (20,6)</td> <td>19 (13,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Geschlecht, n (%)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>64 (30,5)</td> <td>24 (35,3)</td> <td>40 (28,2)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>146 (59,5)</td> <td>44 (64,7)</td> <td>102 (71,8)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Rauchstatus, n (%)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Gesamt N=210	Zweitlinie N=68	\geq Drittlinie N=142	Alter in Jahren				MW \pm SD	62,9 \pm 10,91	64,0 \pm 11,76	62,4 \pm 10,48	Median [Min., Max.]	64,0 [35, 88]	63,5 [36, 88]	63,5 [35, 84]	Altersgruppe in Jahren, n (%)				<50	20 (9,5)	5 (7,4)	15 (10,6)	\geq 50 bis <65	88 (41,9)	29 (42,6)	59 (41,5)	\geq 65 bis <75	69 (32,9)	20 (29,6)	49 (34,5)	\geq 75	33 (15,7)	14 (20,6)	19 (13,4)	Geschlecht , n (%)				Männlich	64 (30,5)	24 (35,3)	40 (28,2)	Weiblich	146 (59,5)	44 (64,7)	102 (71,8)	Rauchstatus , n (%)			
Parameter	Gesamt N=210	Zweitlinie N=68	\geq Drittlinie N=142																																																			
Alter in Jahren																																																						
MW \pm SD	62,9 \pm 10,91	64,0 \pm 11,76	62,4 \pm 10,48																																																			
Median [Min., Max.]	64,0 [35, 88]	63,5 [36, 88]	63,5 [35, 84]																																																			
Altersgruppe in Jahren, n (%)																																																						
<50	20 (9,5)	5 (7,4)	15 (10,6)																																																			
\geq 50 bis <65	88 (41,9)	29 (42,6)	59 (41,5)																																																			
\geq 65 bis <75	69 (32,9)	20 (29,6)	49 (34,5)																																																			
\geq 75	33 (15,7)	14 (20,6)	19 (13,4)																																																			
Geschlecht , n (%)																																																						
Männlich	64 (30,5)	24 (35,3)	40 (28,2)																																																			
Weiblich	146 (59,5)	44 (64,7)	102 (71,8)																																																			
Rauchstatus , n (%)																																																						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Nie geraucht	160 (76,2)	52 (76,5)	108 (76,1)
		Ehemaliger Raucher	48 (22,9)	16 (23,5)	32 (22,5)
		Aktiver Raucher	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Ethnie, n (%)			
		Weiß	72 (34,3)	26 (38,2)	46 (32,4)
		Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (1,4)	0	3 (2,1)
		Nativer Hawaiianer /Insulaner	1 (0,5)	1 (1,5)	0
		Asiatisch	132 (62,9)	39 (57,4)	93 (65,5)
		Andere	2 (1,0)	2 (2,9)	0
		Abstammung, n (%)			
		Hispanisch oder Latino	5 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,2)
		Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)	35 (17,2)	17 (26,2)	18 (12,9)
		Chinesisch	51 (25,0)	12 (18,5)	39 (28,1)
		Japanisch	46 (22,5)	10 (15,4)	36 (25,9)
		Andere	67 (32,8)	24 (36,9)	43 (30,9)
		EGFR-Mutationen, n (%)			
		T790M	208 (99,0)	68 (100)	140 (98,6)
		Exon 19 Del.	137 (65,2)	45 (66,2)	92 (64,8)
		L858R	67 (31,9)	20 (29,4)	47 (33,1)
		G719X	4 (1,9)	2 (2,9)	2 (1,4)
		S768I	3 (1,4)	1 (1,5)	2 (1,4)
		Exon 20 Ins.	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Nur T790M	1 (0,5)	1 (1,5)	0
		Krankheitsstadium, n (%)			
		Metastasierend	198 (94,3)	64 (94,1)	134 (94,4)
		Nur lokal fortgeschritten	12 (5,7)	4 (5,9)	8 (5,6)
		Histologischer Typus, n (%)			
		Adenokarzinom (NOS)	170 (81,0)	58 (85,3)	112 (78,9)
		Azinär	10 (4,8)	2 (2,9)	8 (5,6)
		Pappilär	17 (8,1)	4 (5,9)	13 (9,2)
		Bronchioalveolär	1 (0,5)	1 (1,5)	0
		Adenokarzinom mit Schleim	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Adeno-squamös	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Andere	7 (3,3)	2 (2,9)	5 (3,5)
		WHO Performance Status, n (%)			
		0	84 (40,0)	29 (42,6)	55 (38,7)
		1	126 (60,0)	39 (57,4)	87 (61,3)
		Gehirnmetastasen, n (%)			
		ja	87 (41,4)	22 (32,4)	65 (45,8)
		Anzahl vorheriger Therapien, n (%)			
		1	69 (32,9)	68 (100)	1 (0,7)
		2	45 (21,4)	0	45 (31,7)
		3	38 (18,1)	0	38 (26,8)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		4	22 (10,5)	0	22 (15,5)
		5	7 (3,3)	0	7 (4,9)
		>5	29 (13,8)	0	29 (20,4)
		Strahlentherapie, n (%)			
		ja	97 (46,2)	26 (38,2)	71 (50,0)
		Arten vorheriger systemischer Therapien, n (%)			
		EGFR TKI	210 (100)	68 (100)	142 (100)
		Platinbasiert	135 (64,3)	0	135 (95,1)
		Kombination mit Bevacizumab	24 (11,4)	0	22 (16,9)
		Andere	62 (29,5)	0	62 (43,7)
		EGFR TKI, n (%)			
		Gefitinib	122 (58,1)	32 (47,1)	90 (63,4)
		Erlotinib	118 (56,2)	32 (47,1)	86 (60,6)
		Afatinib	38 (18,1)	4 (5,9)	34 (23,9)
		Afatinib und Cetuximab	3 (1,4)	0	3 (2,1)
		Dacomitinib	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Andere	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Zeitpunkt der letzten TKI-Behandlung vor Einschluss, n (%)			
		<30 Tage	111 (52,9)	44 (64,7)	67 (47,2)
		≥30 Tage	47 (22,4)	24 (35,3)	23 (16,2)
		Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung, n (%)			
		<6 Monate	50 (23,8)	6 (8,8)	44 (23,8)
		≥6 Monate	160 (76,2)	62 (91,2)	98 (69,0)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	In Bezug auf demografische, sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Patientenkohorten gleich.			
<p>a: Nach TREND 2004</p> <p>b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 08.09.2015), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (43, 63, 65)</p>					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

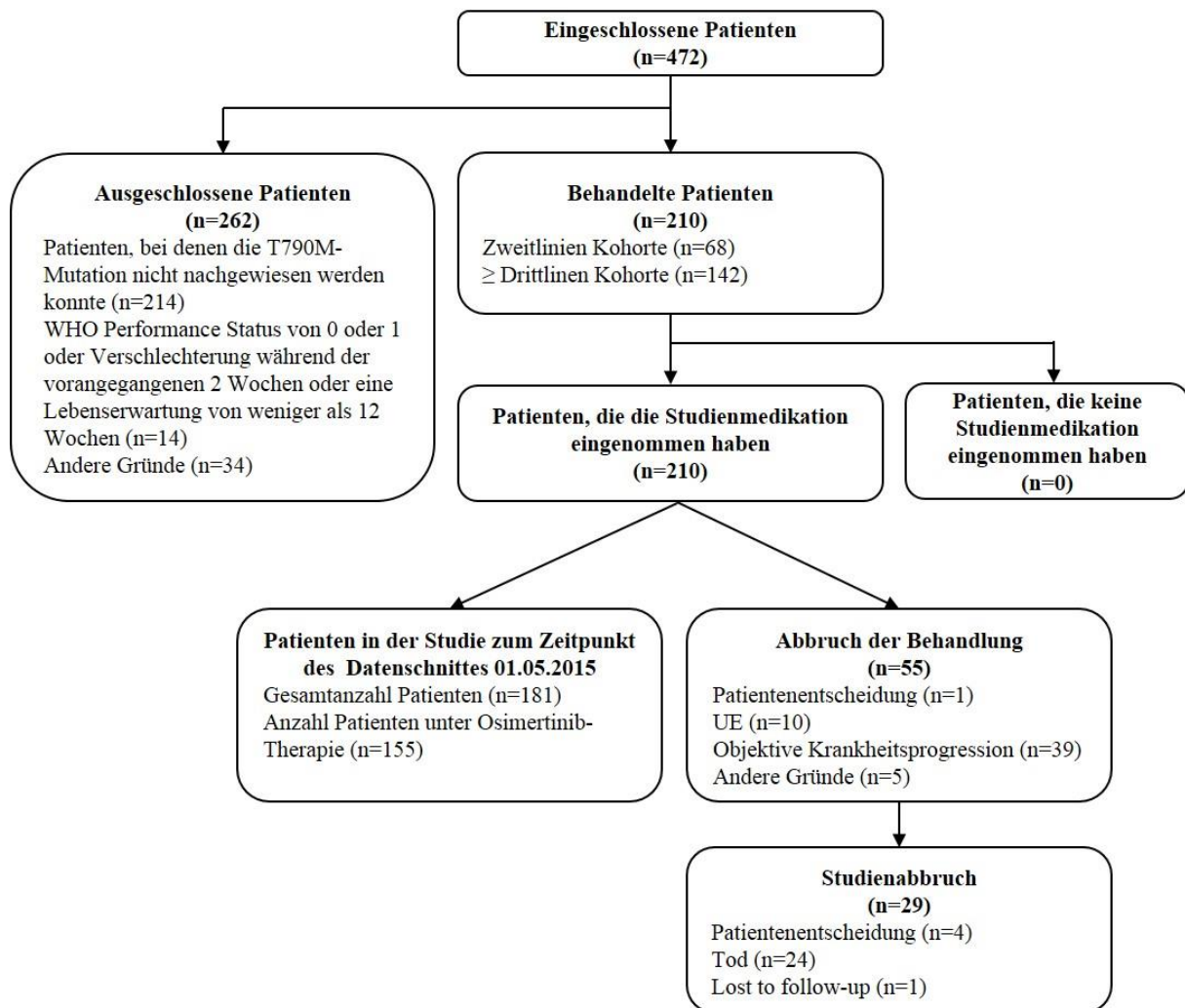


Abbildung 4-32: Patientenfluss der AURA2-Studie; Datenschnitt: 01.05.2015

Tabelle 4-154: Studiendesign und -methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001) nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) bildet einen Anteil von etwa 80% am Gesamtaufkommen von Lungenkarzinomen und bedeutet ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 10-15% der Betroffenen. Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen werden üblicherweise mit EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib behandelt. Diese Therapien entwickeln sich derzeit zum Standard of Care der Erstlinientherapie.</p> <p>Bisher konnten verschiedene prospektive, randomisierte Phase III Studien trotz einer dramatischen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) zeigen.</p> <p>Diese Tatsache soll durch die sogenannte „Treatment beyond Progression Hypothese“ erklärt werden, die bisher nicht validiert wurde.</p> <p>In der IMPRESS-Studie sollte daher die folgende Hypothese getestet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach einem erfolgten initialen Ansprechen auf Gefitinib und anschließender Krankheitsprogression führt eine Therapie mit Gefitinib, zusätzlich zu Pemetrexed plus platinbasierter Chemotherapie, zu einer verlangsamt Krankheitsprogression gegenüber der alleinigen Kombinationschemotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studiendesign: parallel, doppelt verblindet, randomisiert, placebo-kontrolliert</p> <p>Studienphase: III</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerungen</p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <ul style="list-style-type: none"> Appendix K wurde hinzugefügt, um die hepatischen Funktionen der Studienteilnehmer besser zu untersuchen Zusätzliches Ausschlusskriterium (Frankreich, Italien und Hong Kong): Patienten mit einer Kreatinin Clearance von <60/ml/min, zur Erfüllung der lokalen Verordnungs-fähigkeit von Cisplatin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliches Ausschlusskriterium: Stillzeit, um den Fehler des Protokolls auszugleichen • Zusätzliches Ausschlusskriterium: weitere Angaben zu Verhütungsmethoden, um der zu untersuchenden Wirkstoffklasse gerecht zu werden • Restriktionen für Verhütungsmethoden bei männlichen Patienten und empfohlene Verhütungsmethoden für weibliche Patienten wurden hinzugefügt • Die letzte Visite des letzten Patienten wurde als Studienende definiert • Festlegung der Erstellung des Studienberichts zum initialen Datenschnitt und eines Addendums zum finalen Datenschnitt • Verkürzung der Behandlungsdauer bei Patienten mit partiellem (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR), um die medizinische Praxis widerzuspiegeln und die Empfehlung des Steering Committee zu erfüllen • Spezifizierung der Notwendigkeit einer vorangegangenen Chemotherapie, um Konsistenz mit den Einschlusskriterien zu gewährleisten und die Empfehlung des Steering Committee zu erfüllen • Spezifikation der Vorstudientherapie, Begleittherapie und nicht erlaubten Medikationen während der Studie <p>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“ (vor der Entblindung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exon 19 Deletion und L858R Mutationen wurden als zwei unabhängige Subgruppen analysiert und nicht einander gegenübergestellt • Definition des Full Analysis Set (FAS) wurde geändert, sodass alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden • Weitere Faktoren wurden durch die Subgruppenanalysen adressiert • Weitere Spezifikationen von Subgruppenanalysen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Patienteneinwilligung 2. ≥ 18 Jahre; Patienten aus Japan ≥ 20 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 4. Erworbene Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib <p>(a) Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter einer vorherigen EGFR TKI Therapie mit Gefitinib in der Erstlinie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis eines, das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffenden, Rezidivs allein ist dabei nicht ausreichend 2. Nachweis eines, das zentrale Nervensystem betreffenden, Rezidivs im Zusammenhang mit systemischer Progression gilt als Krankheitsprogression. Wobei das Rezidiv operativ

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder radiologisch zu behandeln ist und ohne die Einnahme von Glukokortikoiden für wenigsten 10 Tage innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung stabil ist.</p> <p>(b) Vorangehendes PR oder CR nach der Initiation der Erstlinientherapie mit Gefitinib</p> <p>(c) Wenigstens 4 Monate mit Gefitinib in der Erstlinientherapie</p> <p>5. WHO Performance Status 0 oder 1</p> <p>6. Lebenserwartung ≥ 12 Wochen</p> <p>7. Patienten können durch eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt werden</p> <p>8. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen geeignete Läsion (zur Baseline ≥ 10 mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥ 15 mm im Kurzdurchmesser)</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie</p> <p>2. Vorheriger Einschluss in die IMPRESS-Studie</p> <p>3. Vorangegangene Chemotherapie oder systemische Therapie (ausgenommen Gefitinib)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EGFR TKI nicht erlaubt 2. Chemotherapie erlaubt, sofern diese beendet wenigstens 6 Monate vor der Gefitinib Therapie beendet wurde 3. Palliative Radiotherapie erlaubt, sofern diese wenigstens 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation endete und keine persistierende Toxizität vorlag <p>4. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung</p> <p>5. Absolute Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$</p> <p>6. Serumbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$</p> <p>7. Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min (bzw. 60 ml/min) (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault)</p> <p>8. Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase $> 2,5 \times$ als der obere Normwertbereich (ULN: Upper limit of Normal) oder $> 5 \times \text{ULN}$ bei Lebermetastasen</p> <p>9. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung</p> <p>10. Therapie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (ausgenommen Gefitinib)</p> <p>11. Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgenommen Basalzellkarzinom, Zervixkarzinom oder komplett resektierter Magenkrebs</p> <p>12. Weibliche Patienten in Stillzeit oder im gebärfähigen Alter,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die nicht eines der akzeptierten Kontrazeptiva nutzen und einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 61 Studienzentren in 11 Ländern: China, Deutschland, Spanien, Frankreich, Hong Kong, Ungarn, Italien, Japan, Korea, Russland und Taiwan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Alle Studienteilnehmer:</u> Behandlung für maximal 6 Zyklen (je 21 Tage) <u>Gefitinib + Pemetrexed + Cisplatin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib (p.o.) 250 mg täglich • Cisplatin + Pemetrexed (i.v.) an Tag 1 eines Zyklus <u>Placebo + Pemetrexed + Cisplatin:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (p.o.) täglich • Cisplatin + Pemetrexed (i.v.) an Tag 1 eines Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein <ul style="list-style-type: none"> ○ Definiert als das Intervall zwischen Randomisierung und einer objektiven Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien) oder bis zum Datum des Todes; unabhängig von der Behandlung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Objektive Ansprechrates (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein <ul style="list-style-type: none"> ○ ORR: Prozentualer Anteil von Patienten mit wenigstens einer Visite, bei der ein partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) vorlag ○ DCR: Prozentualer Anteil von Patienten mit einem stabilen Erkrankungszustand 6 Wochen nach der Randomisierung • Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung) Fragebogen bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Skalen des FACT-L Fragebogens • Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein <ul style="list-style-type: none"> ○ Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker (z.B.: EGFR Mutationen oder c-Met Amplifikation) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein <ul style="list-style-type: none"> ○ Testung von Blut- und Tumorproben • Sammlung von Nutzwerten durch den EQ-5D (Euro Quality of Life-5 Dimensions) Fragebogen um das Health Technology Assessment und die gesundheitsökonomische Modellierung bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein zu unterstützen <ul style="list-style-type: none"> ○ Skalen des EQ-5D Fragebogens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Fallzahlen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 % Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums beim Vorliegen von 190 Progressionsereignissen (Überlegenheit) • 2-seitiges 5% Signifikanzlevel bei der Annahme einer Hazard Ratio von 0,63 • Annahme 250 Patienten benötigt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interim-Analysen</u></p> <p>Es wurden zwei Datenschnitte der Studie geplant. Der erste Datenschnitt sollte der Analyse des primären Endpunktes (PFS) und der zweite dem Gesamtüberleben (OS) dienen.</p> <p><u>Studienabbruch:</u></p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidung des Patienten • Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lost to follow-up • Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nutzung eines Interactive Web Response System oder Interactive Voice Response System
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Stratifizierung
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	<u>Geheimhaltung der Behandlungsfolge/Durchführung der Zuteilung</u> Zuteilung der Studienteilnehmer durch Interactive Web Response System oder Interactive Voice Response System
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren
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) <u>Probanden</u> Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen) b) <u>Behandler</u> Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen) c) <u>Ermittler der Zielgrößen</u> Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Gefitinib als auch Placebo wurden in Tablettenform verabreicht. Das Aussehen der Tabletten war identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysepopulationen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden. • Safety Analysis Set (SAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen • Evaluable-for-quality of life, definiert als alle Patienten, für die ein Baseline und ein Post-Baseline Wert in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. <p>PFS wurde zwischen den Gruppen durch ein Cox-Modell verglichen. Das Modell beinhaltet Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (stabiler Erkrankungszustand [SD], PR und CR kombiniert). Der Vergleich wurde durch die Angabe von Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. PFS wurde für jede Gruppe durch den Median (in Monaten) und den Anteil der Patienten die progressionsfrei waren (nach 4, 6 und 8 Monaten) dargestellt. Außerdem erfolgte die grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve.</p> <p>PFS wurde weiterhin durch Sensitivitätsanalysen ausgewertet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sensitivitätsanalyse um den Evaluation time bias zu adressieren: Wahl eines weiteren Analysezeitpunktes 2) Sensitivitätsanalyse um den Attrition bias zu adressieren: Wahl eines anderen Zensierungsverfahrens 3) Sensitivitätsanalyse um den Ascertainment bias zu adressieren: Für diese Analyse wurde der zentrale Review Scan verwendet. Traten Unterschiede zwischen den Studienzentren und dem zentralen Review auf, folgten weitere Untersuchungen <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS Die Analyse des OS erfolgte auf Basis der FAS-Population. <p>OS wurde sowohl zum primären, als auch zum sekundären Datenschnitt ausgewertet. OS wurde zwischen den Gruppen durch ein Cox-Modell verglichen. Das Modell beinhaltet Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib. Der Vergleich wurde durch die Angabe von Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Außerdem erfolgte die grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve, wobei die mediane Überlebenszeit dargestellt wurde. Außerdem wurden die Medianen OS als 9-, 12, und 18-Monatsraten präsentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR Die Analyse der ORR erfolgte auf Basis der FAS-Population. <p>Die ORR wurde auf Basis der Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (gemäß RECIST) zeigten und als Anteil dieser Patienten an der randomisierten Gruppe dargestellt. Weiterhin wurde ein logistisches Regressions-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modell für die vergleichende Analyse angewandt Das Modell beinhaltet Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (stabiler Erkrankungszustand [SD], PR und CR kombiniert). Aus diesem Modell wurde ein Odds Ratio berechnet und mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Im Falle von einem Ansprechen bei < 20 Patienten wurden andere Analysemethoden angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR Die Analyse der DCR erfolgte analog zur ORR. • FACT-L Die Analyse des FACT-L beruhte auf der Evaluable-for-quality of life Population. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden FACT-L Total Score, TOI und LCS dargestellt. Die Veränderung zur Baseline mit dem 95%-Konfidenzintervall wurde jeweils für die Behandlungsgruppen dargestellt. Die Anzahl der Patienten, sowie der Anteil der Patienten mit den besten Gesamtantworten wurden für die Behandlungsgruppen gezeigt. Die Darstellung von Verbesserungsraten des FACT-L Total Score, TOI und LCS wurden deskriptiv dargestellt, dabei wurde analog der Methodik der ORR verfahren. Die Darstellung der Zeit bis zur Verschlechterung erfolgte durch die, für das PFS beschriebene Methodik unter Nutzung eines Cox/Hazard Modells. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten dargestellt, die eine Verschlechterung nach 3 oder 6 Wochen zeigten. • Sicherheit und Verträglichkeit Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der SAS-Population. <p>Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker keine weiteren Angaben zur Methodik der Auswertung • EQ-5D Die Analyse des EQ-5D beruhte auf der Evaluable-for-quality of life Population Es erfolgte eine deskriptive Analyse
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u> PFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert. Ein Interaktionstest wurde für alle Subgruppen durchgeführt. Bei einem p-Wert <0,1 wurde die Interaktion weiter analysiert. Außerdem wurden die Behandlungseffekte jeder Subgruppe durch ein Cox-Modell untersucht (adjustiert für Behandlung und Faktor/Subgruppe, sowie Behandlung-Faktor-Interaktionsterm).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Effekt wurde durch Hazard Ratios mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die Ergebnisse wurden in einem Forest Plot zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien, EU) • Zeit von der Progression bis zur Randomisierung (≤2 Wochen, >2 Wochen) • Raucherstatus • Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (SD gegenüber PR und CR kombiniert) • Exon 19 Deletion (ja, nein/unbekannt) • L858R Mutation (ja, nein/unbekannt) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Krankheitsstatus zur Diagnose (0, 1) • Zeit zur Progression unter der Erstlinientherapie durch Gefitinib (≤10 Monate, >10 Monate) • Krankheitsausprägung zur Baseline (Gehirn/ZNS, nicht Gehirn/ZNS) • WHO Performance Status (0, 1)
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese 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) <u>randomisiert</u> Gefitinib: N=133 Placebo: N=132 b) <u>geplante Intervention erhalten</u> Gefitinib: N=132 Placebo: N=132 c) <u>Analyse des primären Zielkriteriums (FAS)</u> Gefitinib: N=133 Placebo: N=132
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Alle Gruppen</u> Es wurden keine Patienten verloren oder ausgeschlossen. Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation sind dem Flow-Chart zu entnehmen. <u>Gefitinib</u> a) randomisiert N=133 b) geplante Behandlung nicht erhalten N=1 c) nicht in der Analyse berücksichtigt N=0 <u>Placebo</u> a) randomisiert N=132

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		b) geplante Behandlung nicht erhalten N=0 c) nicht in der Analyse berücksichtigt N=0				
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 15.03.2012 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 09.12.2013 Primärer Datenschnitt: 05.05.2014				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Primärer Datenschnitt: Analyse des primären Zielkriteriums Sekundärer Datenschnitt: Analyse des sekundären Zielkriteriums				
15	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Parameter	Gefitinib N=133	Placebo N=132	Gesamt N=265	
Alter in Jahren						
MW±SD		59,3±10,63	57±11,25	58,1±10,98		
Median [Min., Max.]		60,0 [33, 79]	58,0 [35, 79]	59,0 [33, 79]		
Altersgruppe in Jahren, n (%)						
<65		90 (67,7)	98 (74,2)	188 (70,9)		
≥65		43 (32,3)	34 (25,8)	77 (29,1)		
Geschlecht , n (%)						
Männlich		46 (34,6)	48 (36,4)	94 (35,5)		
Weiblich		87 (65,4)	84 (63,6)	171 (64,5)		
Raucherstatus , n (%)						
Nie geraucht		88 (66,2)	91 (68,9)	-		
Ethnie , n (%)						
Weiß		28 (21,8)	29 (22,0)	58 (21,0)		
Schwarz oder Afroamerikanisch		0	1 (0,8)	1 (0,4)		
Asiatisch		104 (78,2)	102 (77,3)	206 (77,7)		
Abstammung , n (%)						
Hispanisch oder Latino		4 (3,0)	5 (3,8)	9 (3,4)		
Afroamerikanisch		0	1 (0,8)	1 (0,4)		
Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)		21 (15,8)	21 (15,9)	42 (15,8)		
Chinesisch	71 (53,4)	70 (53,0)	141 (53,2)			
Japanisch	12 (9,0)	11 (8,3)	23 (8,7)			
Kaukasisch	7 (5,3)	11 (8,3)	23 (8,7)			
Europäisch	3 (2,3)	2 (1,5)	5 (1,9)			
Nicht anwendbar	15 (11,3)	11 (8,3)	26 (9,8)			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		EGFR-Mutationen, n (%)			
		Exon 19 Del.	85 (63,9)	86 (65,2)	-
		L858R	40 (30,1)	42 (31,8)	-
		Histologischer Typus, n (%)			
		Adeno Histologie	126 (94,8)	131 (99,2)	-
		WHO Performance Status, n (%)			
		0	55 (41,4)	53 (40,2)	-
		1	78 (58,6)	79 (59,8)	-
		Gehirnmetastasen, n (%)			
		ja	44 (33,1)	31 (23,5)	-
		Zeit der Progression bis zur Randomisierung, n (%)			
		>2 Wochen	87 (65,4)	79 (59,8)	-
		≤2 Wochen	46 (34,6)	53 (40,2)	-
		Zeit der Progression unter Gefitinib (Erstlinie), n (%)			
		≤10 Monate	52 (39,1)	58 (43,9)	-
		>10 Monate	81 (60,9)	74 (56,1)	-
		Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib, n (%)			
		ja	91 (68,4)	100 (75,7)	-
<p>a: Nach CONSORT 2010</p> <p>b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 18.11.2014), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (33-35)</p>					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

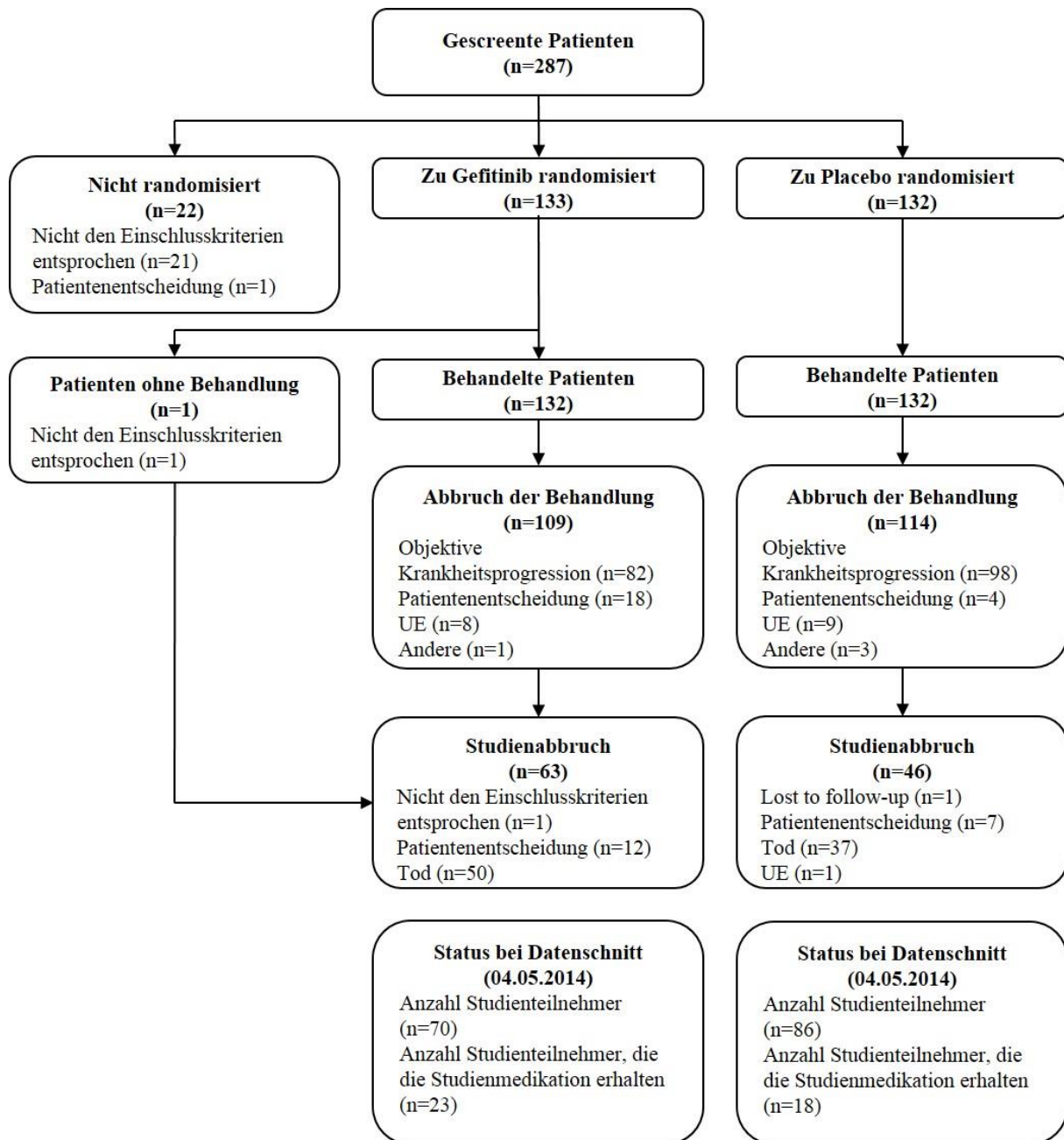


Abbildung 4-33: Patientenfluss der IMPRESS-Studie; Datenschnitt: 04.05.2014

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Tabelle 4-155: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Goldberg et al. 2013 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer EGFR-Mutation sprechen im Allgemeinen gut auf eine Therapie mit einem EGFR TKI an. Jedoch können sich unter der Therapie Resistenzen gegen den EGFR TKI entwickeln. Die optimale Therapie unter erworbenen Resistenzen ist derzeit Gegenstand klinischer Studien.</p> <p>Standardmäßig wird bei progredientem NSCLC die laufende Behandlung abgesetzt und eine neue Chemotherapie begonnen. Es ist noch unbekannt, ob die Fortführung der Therapie mit einem EGFR TKI trotz Resistenzentwicklung unter einer anschließenden Chemotherapie die Wirksamkeit verbessert.</p> <p>Dieses Vorgehen wurde noch nicht prospektiv untersucht. Aus diesem Grund wurde die nachfolgend beschriebene retrospektive Analyse durchgeführt. Diese untersucht den Nutzen einer Weiterführung der EGFR TKI-Therapie nach Resistenzbildung parallel zu einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Generell: Identifizierung geeigneter Patienten in internen Datenbanken des Massachusetts General Hospital und des Dana-Farber Cancer Institute basierend auf einem durch eine Ethikkommission freigegebenes Protokoll</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit NSCLC Stadium IV und EGFR-Mutation 2. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit einem EGFR TKI (Erlotinib, Gefitinib oder experimentelles Arzneimittel) und eine Behandlung mit Chemotherapeutika erhalten haben. Die Patienten mussten weiterhin die Ausbildung einer Resistenz auf die Gabe des EGFR TKI aufweisen, mit einem nachfolgenden Wechsel zu einem Chemotherapeutikum. 3. Einschluss von Patienten nur bei dokumentiertem klinischen Ansprechen auf EGFR TKI oder stabilem Erkrankungszustand ≥ 6 Monate <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die die EGFR TKI-Behandlung aufgrund von Toxizität anstatt Krankheitsprogression abbrechen 2. Kleinzelliges Lungenkarzinom zum Zeitpunkt der Resistenzentwicklung 3. Andere aktive maligne Erkrankungen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Behandlung A: Erlotinib + Chemotherapie</p> <p>Behandlung B: Chemotherapie</p>
5	Spezifisches Studienziel	Retrospektive Untersuchung des Vorteils der Behandlung von an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem NSCLC erkrankten Patienten, die eine erworbene Resistenz gegen einen EGFR TKI aufweisen, mit einer Kombination aus Erlotinib und Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p>Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) <p>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ORR</i>: Definiert als prozentualer Anteil an Patienten, die ein PR oder CR aufwiesen. Die Beurteilung der Daten erfolgte gemäß RECIST-Kriterien durch einen Thorax-Radiologen. Die Bewertung erfolgte verblindet. • <i>PFS</i>: Definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Chemotherapie und Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des Arztes) oder Tod • <i>OS</i>: Definiert als Zeit von der ersten Gabe der Chemotherapie bis zum Tod
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht anwendbar.
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Einteilung der identifizierten Patienten nach Patienten, die Erlotinib in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten, und Patienten, die nur eine Chemotherapie bekamen.
9	Verblindung	Nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Charakteristika (Patienten und Intervention) wurden mittels Fishers Exaktem Test nach Fisher und Wilcoxon-Test verglichen. • Unterschiede im ORR wurden mittels Fishers Exaktem Test und logistischem Regressionsmodell, unter Berücksichtigung klinisch relevanter Confounder (Chemotherapie-Regime, Zeit unter initialer EGFR TKI-Behandlung), analysiert. • Verwendung des Parsimonious-Modells zur zusätzlichen Prüfung unter Berücksichtigung aller potenzieller Confounder (Geschlecht, Ethnie, Raucherstatus, EGFR-Mutationssubtyp, Performance Status und verwendeter TKI vor Krankheitsprogression) • Schätzung des medianen PFS und OS anhand der Kaplan-Meier-Methode • Vergleich des Überlebens zwischen den Behandlungsarmen durch Log-Rank-Test und multivariater Cox-Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
Ergebnisse				
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle		
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen 2004 und September 2011 in den Datenbanken des Massachusetts General Hospital und des Dana-Farber Cancer Institute identifiziert wurden		
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Charakteristika	Erlotinib + Chemotherapie n=34	Chemotherapie n=44
Geschlecht, Anzahl (%)				
		Weiblich	28 (81)	14 (36)
		Männlich	6 (19)	30 (64)
		Mittleres Alter bei Diagnosestellung, Jahre (Spanne)	58 (39–90)	58 (27–79)
		Performance Status 0-1 bei Resistenzentwicklung	24 (86)	36 (88)
		Krebsbezogene Symptome bei Resistenzentwicklung	21 (62)	34 (77)
Raucherstatus, Anzahl (%)				
		Niemals geraucht	24 (71)	25 (57)
		Ehemaliger oder gegenwärtiger Rauchen	10 (29)	19 (43)
EGFR-Mutation, Anzahl (%)				
		Exon 19 Deletion	20 (59)	23 (52)
		Exon 21 L858R	11 (32)	14 (32)
		Andere	3 (9)	7 (16)
Ethnie, Anzahl (%)				
		Weiß	26 (76)	36 (82)
		Asiatisch	3 (9)	5 (11)
		Andere/Unbekannt	5 (15)	3 (7)
EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl (%)				
		Erstlinie		
		EGFR-TKI	25 (74)	32 (73)
		Chemotherapie	9 (26)	12 (27)
Initiale EGFR-TKI Behandlung				
		Erlotinib	32 (94)	30 (68)
		Gefitinib/Andere	2 (6)	12 (32)
		Dauer der initialen EGFR TKI-Behandlung, Monate (Spanne)	13 (6-32)	15 (4-52)
Therapie, Anzahl (%)				
		Chemotherapie-Regime		
		Platinhaltige Kombination	19 (56)	25 (57)
		Mono-Chemotherapie	15 (44)	19 (43)
		Pemetrexedhaltige s Regime	26 (76)	24 (55)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der <i>Baseline</i>-Charakteristika zwischen den Gruppen anhand Fishers Exaktem Test und des Wilcoxon-Tests Leicht erhöhte Anzahl an Frauen und Nierauchern unter Kombinationschemotherapie mit Erlotinib + Chemotherapie

a: Nach TREND 2004
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Goldberg et al 2013 (11).

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

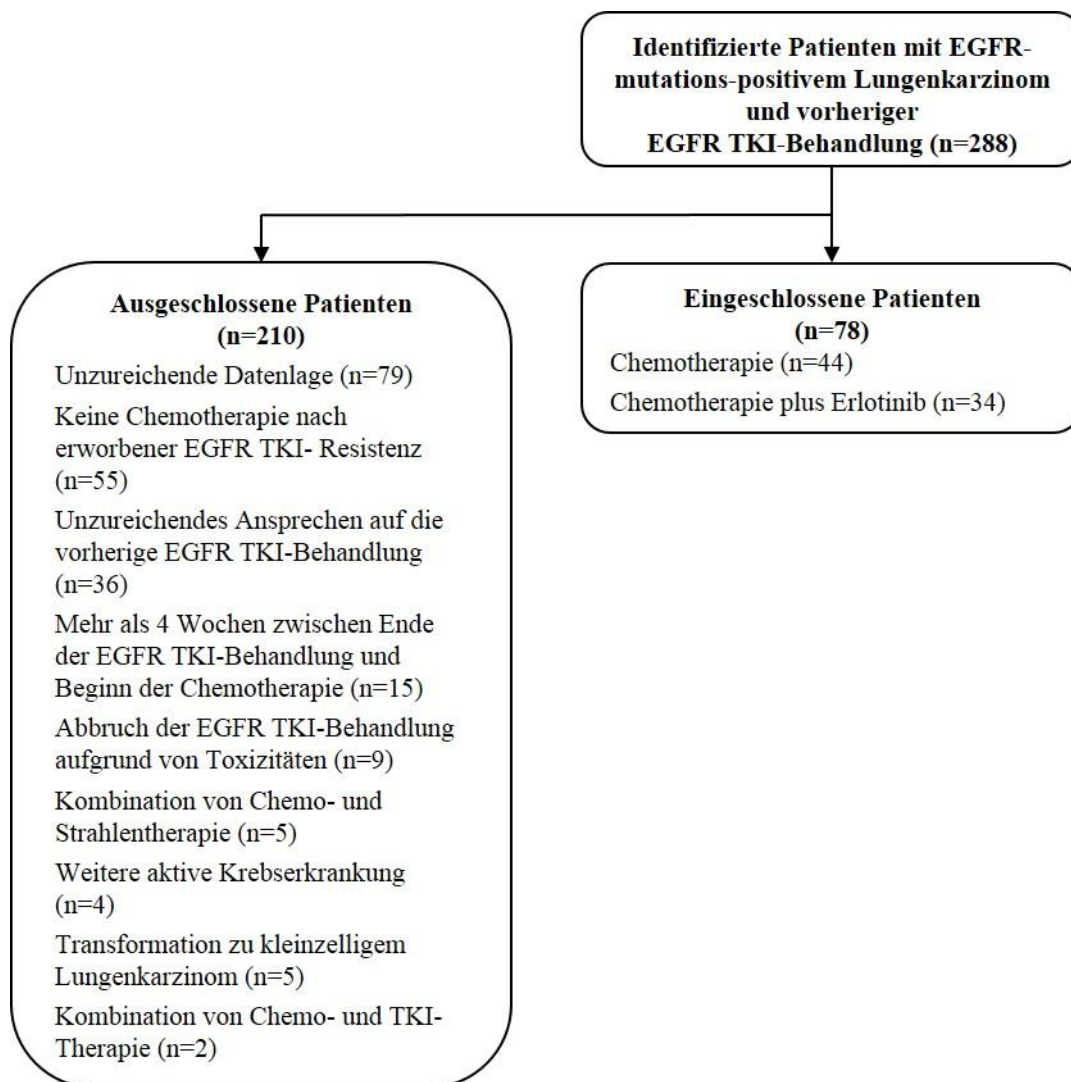


Abbildung 4-34: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Goldberg et al. 2013

Tabelle 4-156: Studiendesign und -methodik der randomisierten kontrollierten Studie von Halmos et al. 2015 nach CONSORT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Vorteile einer weiterführenden Erlotinib-Therapie bei Krankheitsprogression von NSCLC-Patienten, zusätzlich zu einer konventionellen Chemotherapie, sind unklar. In der nachfolgend beschriebenen Phase II Studie, die vor Etablierung eines Routine-Testverfahrens zur EGFR-Mutation initiiert wurde, wurde diese klinisch relevante Fragestellung adressiert. Patienten, die zuvor auf eine Erlotinib-Therapie ansprachen, wurden nach Krankheitsprogression in einen von zwei Studienarmen randomisiert (Arm A: Pemetrexed oder Docetaxel, Arm B: Pemetrexed oder Docetaxel zusätzlich zu Erlotinib).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studiendesign: parallel, randomisiert, kontrolliert Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit NSCLC Stadium IIIB oder IV 2. Patienten mit Anzeichen der Progression (nach RECIST-Kriterien) nach wenigstens 12 Wochen Erlotinib, nach vorherigem Ansprechen auf diese Therapie 3. Patienten ≥ 18 Jahre 4. Mittels RECIST-Kriterien messbare Erkrankung 5. Patienten mit ECOG Performance Status 0–2 6. Patienten mit einer Lebenserwartung von wenigstens 12 Wochen 7. Patienten mit adäquater hämatologischer und renaler Funktion 8. Patienten mit Einverständnis zum Gebrauch von Verhütungsmethoden 9. Patienten mit schriftlichem Einverständnis 10. Patienten mit Erlotinib-Therapie bis wenigstens 2 Wochen vor Einschluss in die Studie Ausschlusskriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit ≥ 1 vorangegangener Chemotherapie zur Behandlung eines Rezidivs oder einer metastasierenden Erkrankung (ausgenommen Erlotinib) 2. Patienten mit vorheriger EGFR TKI-Behandlung (ausgenommen Erlotinib) 3. Patienten mit einer Behandlung durch eine systemische Chemotherapie oder eine zu evaluierende Substanz innerhalb von 3 Wochen vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Patienten mit einer Behandlung durch eine Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn 5. Patienten mit vorhandenen oder Verdacht auf klinisch aktive Gehirnmetastasen 6. Patienten mit Flüssigkeit im pleuralen/peritonealen Bereich 7. Patienten mit Neuropathie vom Schweregrad 2 oder höher 8. Patienten mit allergischer Reaktionen auf Docetaxel oder andere Polysorbat-Zusammensetzungen 9. Schwangerschaft oder Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch, 7 Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Alle Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Behandlung mit Pemetrexed wurden zusätzlich Vitamin B12 und Folsäure verabreicht • Alle Patienten erhielten Glukokortikosteroide nach den Standards der jeweiligen Institution • Wenn zu Beginn eines Zyklus die absolute Neutrophilenzahl <1.500/µl und die Thrombozytenzahl <100.000/µl lag, wurde die Behandlung 2 Wochen verzögert • Erneuter Beginn der Therapie mit 75% der ursprünglichen Dosis bei Thrombozytenzahl ≥50.000/µl und Neutrophilenzahl <500/µl • Erneuter Beginn der Therapie mit 75% der ursprünglichen Dosis bei Thrombozytenzahl <50.000/µl • Bei unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder größer (Ausnahme Alopezie, Übelkeit und Erbrechen) wurde die Behandlung bis zum Erreichen eines Grades 1 oder der Ausgangsschwere unterbrochen • Die Behandlung wurde bis zu einer Dauer von 2 Wochen ausgesetzt, danach schieden die Teilnehmer aus der Studie aus oder die Therapie wurde mit 75% der Dosis fortgeführt <p>Arm A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1 und im Zyklus von 3 Wochen <p>Arm B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed 500 mg/m² oder Docetaxel 75 mg/m² an Tag 1 und im Zyklus von 3 Wochen • 1 mal täglich Erlotinib 100–150 mg oral an Tagen 2-19 des jeweiligen Zyklus (Dosisauswahl erfolgte basierend auf der Dosis vor Studieneintritt, allerdings ≥100 mg)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrage (ORR) • Gesamtüberleben (OS) • Stabiler Erkrankungszustand
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Fallzahlbestimmung:</u> <i>Geplante Fallzahl:</i> Erreichen des primären Zielkriteriums und der zugehörigen Hypothese bei 78 Patienten <i>Tatsächliche Fallzahl:</i> Signifikante Veränderungen in der onkologischen Praxis sowie die negativ auszulegenden Ergebnisse der ersten eingeschriebenen Patienten führten zu einem Studienabbruch schon bevor die notwendige Anzahl Patienten eingeschrieben war (n=46), die für die Erfüllung des primären Zielkriteriums notwendig war.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Vorzeitiger Studienabbruch:</u> Nichterfüllung des Primären Zielkriteriums absehbar nach der Analyse von 46 Patienten.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Blockrandomisierung:</u> Blockgröße 4 <u>Statifizierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance Status (0 oder 1 vs. 2) • Raucherstatus (Raucher vs. Nichtraucher)
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	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	<p>Behandlungseffekte zwischen den Gruppen wurden durch einen log-rank Test bestimmt.</p> <p>Weiterhin wurden die Behandlungseffekte auf OS und PFS durch ein Cox-Modell unter Berücksichtigung von Effekten für Alter, Geschlecht, Tumorstatus und EGFR-Mutation berechnet.</p> <p>Alle Test waren zweiseitig und ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant zu Grunde gelegt.</p>
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäres Zielkriterium (PFS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothese: Die zusätzliche Anwendung von Erlotinib führt zu einer Verlängerung des PFS um 50% • Maximum-Likelihood-Schätzung mit einem 0,200 Signifikanzlevel • 80% Power auf die Detektion des Unterschieds der Standard of Care Chemotherapie gegenüber der Kombination mit Erlotinib • Gemessen von Behandlungsbeginn bis zur Progression oder zum Tod <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), gemessen von Behandlungsbeginn bis zum Versterben des Patienten; Auswertung mittels Kaplan-Meier-Methode
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit EGFR-Mutationsstatus (positiv/negativ)
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) randomisiert n=46 b) Intervention erhalten n=46 c) berücksichtigt n=46</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der Patienten in die Studie zwischen 2008 und 2012. Geplantes Follow-Up bis 6 Monate nach dem Einschluss des letzten Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Vorzeitiges Studienende im Februar 2013 aufgrund der negativen Ergebnisse der ersten Studienteilnehmer.		
15	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Charakteristika	Chemotherapie n=24	Chemotherapie + Erlotinib n=22
		Geschlecht , Anzahl		
		Weiblich	5	10
		Männlich	19	12
		Medianes Alter Jahre (Spanne)	67 (44-83)	63,5 (46-84)
		EGFR-Mutation (Exon 19 und 21 Mutationen) , Anzahl		
		positiv	17	14
		negativ	4	4
		Ethnie , Anzahl		
		Weiß	20	15
		Dunkelhäutig	1	4
		Asiatisch	1	0
		EGFR TKI-Vorbehandlung , Anzahl		
		Initiale EGFR TKI Behandlung		
		Erlotinib allein	13	10
		Erlotinib nach Chemotherapie	11	10
		Mittlere Dauer der initialen EGFR TKI- Behandlung , Monate	18	16
		Therapie , Anzahl		
Chemotherapie-Regime				
Pemetrexed	23	20		
Docetaxel	1	2		
a: Nach CONSORT 2010				
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Halmos et al. 2015 (38).				

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

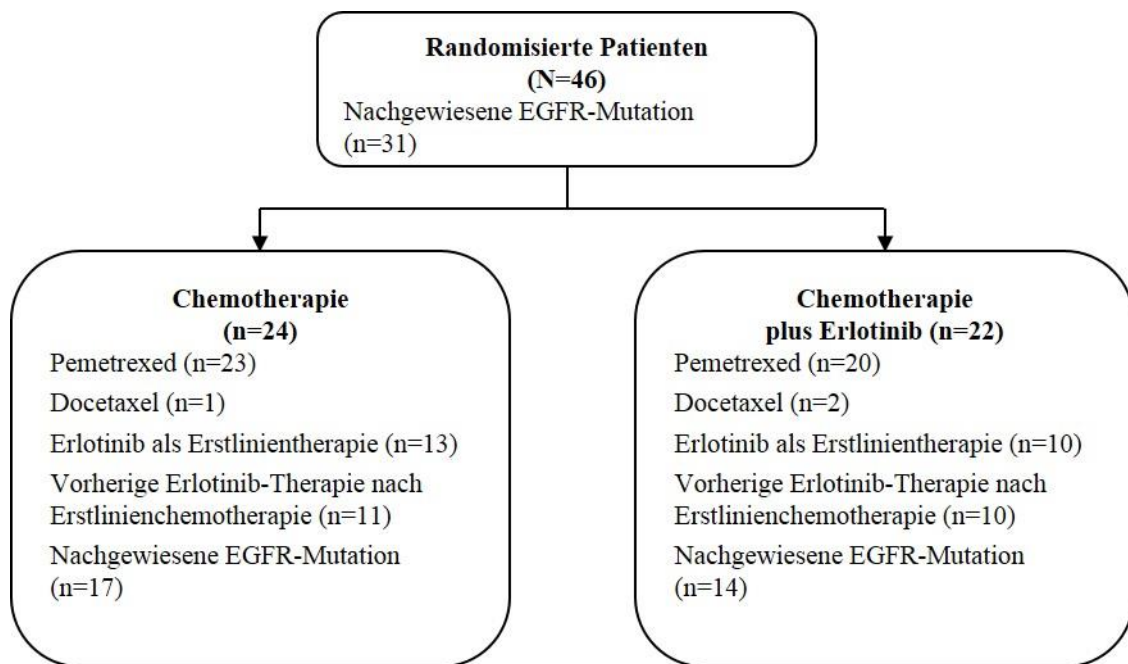


Abbildung 4-35: Patientenfluss der randomisierten kontrollierten Studien von Halmos et al 2015

Tabelle 4-157: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Mariano et al. 2014 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Eine platinhaltige Kombinationschemotherapie gilt als Therapiestandard für Patienten, die unter einem NSCLC leiden. In der Vergangenheit wurden die Patienten unabhängig von histologischen Subtypen und molekulargenetischen Unterschieden systemisch behandelt.</p> <p>Eine Vielzahl von Studien (u.a. IPASS, EURTAC, OPTIMAL und LUX-LUNG 3) haben den Nutzen von EGFR TKI in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer EGFR-Mutation gezeigt und so den <i>Standard of care</i> verändert.</p> <p>In der Zweitlinientherapie werden neben den EGFR TKI Kombinationschemotherapien und Therapien mit einzelnen Arzneistoffen verwendet. Ein klares Vorgehen in der Zweitlinientherapie wurde bisher nicht festgelegt.</p> <p>In der im Folgenden beschriebenen Studie wurde die Verwendung von Gefitinib in einer nord-amerikanischen, Populations-basierten Studie untersucht sowie das Vorgehen nach Versagen der Gefitinib-Behandlung (Zweitlinientherapie).</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithel-NSCLC, deren EGFR-Mutationsstatus im Rahmen des Iressa Alliance-Programms in der Provinz Brish Colombia (4,5 Millionen Einwohner) zwischen März 2010 und Juni 2011 positiv getestet wurde
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Behandlung für alle Patienten:</u></p> <p><u>Erstlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib <p><u>Nach Versagen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortführung der Gefitinib-Behandlung oder • Zweitlinien-Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ platinhaltige Kombinationschemotherapie ○ Pemetrexed ○ Vinorelbin
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Verwendung von Gefitinib in einer nord-amerikanischen, Populations-basierten Studie und die Behandlung nach dem Versagen der EGFR TKI-Erstlinientherapie. Von den Autoren wird vermutet, dass bei der Untersuchung auf Basis einer Population („Real World Setting“) weniger Patienten eine bestimmte Therapie (platinhaltige Kombinationschemotherapie) in der Zweitlinie erhalten.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p><u>Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmung der Art der EGFR-Mutation (Exon 19, Exon 21)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		2. Ansprechen auf die Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Ansprechen (CR) • Partielles Ansprechen (PR) • Stabiler Erkrankungszustand (SD) • Fortschreitende Erkrankung (PD) 3. Behandlung nach Progress 4. Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Mutationsstatus Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • <i>EGFR-Mutationsstatus</i>: Bestimmung in einem Zentrallabor; Gewebeprobe von jedem Patienten wurden von einem Pathologen untersucht; DNA wurde mittels Standardverfahren isoliert. • <i>Ansprechen auf die Behandlung</i>: Beurteilt nach RECIST-Kriterien; Bei Nichtverfügbarkeit dieser wurde das Ansprechen durch den Arzt bewertet. 																								
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht anwendbar.																								
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Nicht anwendbar.																								
9	Verblindung	Nicht anwendbar.																								
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient																								
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Multivariate Analyse zur Untersuchung der Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Ethnie, Zeit unter Therapie mit Gefitinib und Performance Status auf die Wahrscheinlichkeit einer Chemotherapie als Zweitlinientherapie																								
Ergebnisse																										
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.																								
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen März 2010 und Juni 2011 im Rahmen des Iressa Alliance Programms in British Columbia getestet wurden.																								
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Retrospektive Analyse der Patientenakten für den Erhalt der Patienten-Charakteristika. <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Charakteristika</th> <th colspan="4">EGFR-Mutationsstatus</th> </tr> <tr> <th>gesamt n=548</th> <th>positiv n=107</th> <th>negativ n=383</th> <th>unbekannt n=58</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><i>Geschlecht</i>, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>335 (61)</td> <td>74 (69)</td> <td>225 (59)</td> <td>36 (62)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>213 (39)</td> <td>33 (31)</td> <td>158 (41)</td> <td>22 (38)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristika	EGFR-Mutationsstatus				gesamt n=548	positiv n=107	negativ n=383	unbekannt n=58	<i>Geschlecht</i> , Anzahl (%)					Weiblich	335 (61)	74 (69)	225 (59)	36 (62)	Männlich	213 (39)	33 (31)	158 (41)	22 (38)
Charakteristika	EGFR-Mutationsstatus																									
	gesamt n=548	positiv n=107	negativ n=383	unbekannt n=58																						
<i>Geschlecht</i> , Anzahl (%)																										
Weiblich	335 (61)	74 (69)	225 (59)	36 (62)																						
Männlich	213 (39)	33 (31)	158 (41)	22 (38)																						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		Mittleres Alter bei Diagnosestellung (Spanne)	66 (30–92)	65 (34–89)	67 (30–92)	66 (46–91)
		Erkrankungsstadium , Anzahl (%)				
		IIB-III A	7 (1,2)	1 (1)	5 (1,3)	1 (2)
		IIIB	35 (6,4)	6 (5,5)	29 (7,5)	0
		IV	459 (84)	97 (91)	308 (80)	54 (93)
		Unbekannt	47 (8,6)	3 (3)	41 (11)	3 (5)
		Raucherstatus , Anzahl (%)				
		Niemals geraucht	157 (29)	62 (58)	81 (21)	14 (24)
		Ehemaliger oder gegenwärtiger Raucher	308 (56)	40 (37)	228 (59)	40 (69)
		Unbekannt	83 (15)	5 (5)	74 (19)	4 (7)
		Ethnie , Anzahl (%)				
		Asiatisch	116 (21)	55 (51)	57 (15)	4 (7)
		Andere	381 (70)	52 (49)	279 (73)	50 (86)
		Unbekannt	51 (9)	-	47 (12)	4 (7)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Eine größere Anzahl an Patienten mit einer EGFR-Mutation war unter den Frauen, Patienten asiatischer Abstammung und Patienten, die niemals geraucht haben, vorzufinden.				
a: Nach TREND 2004						
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Mariano et al. 2014 (12)						

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

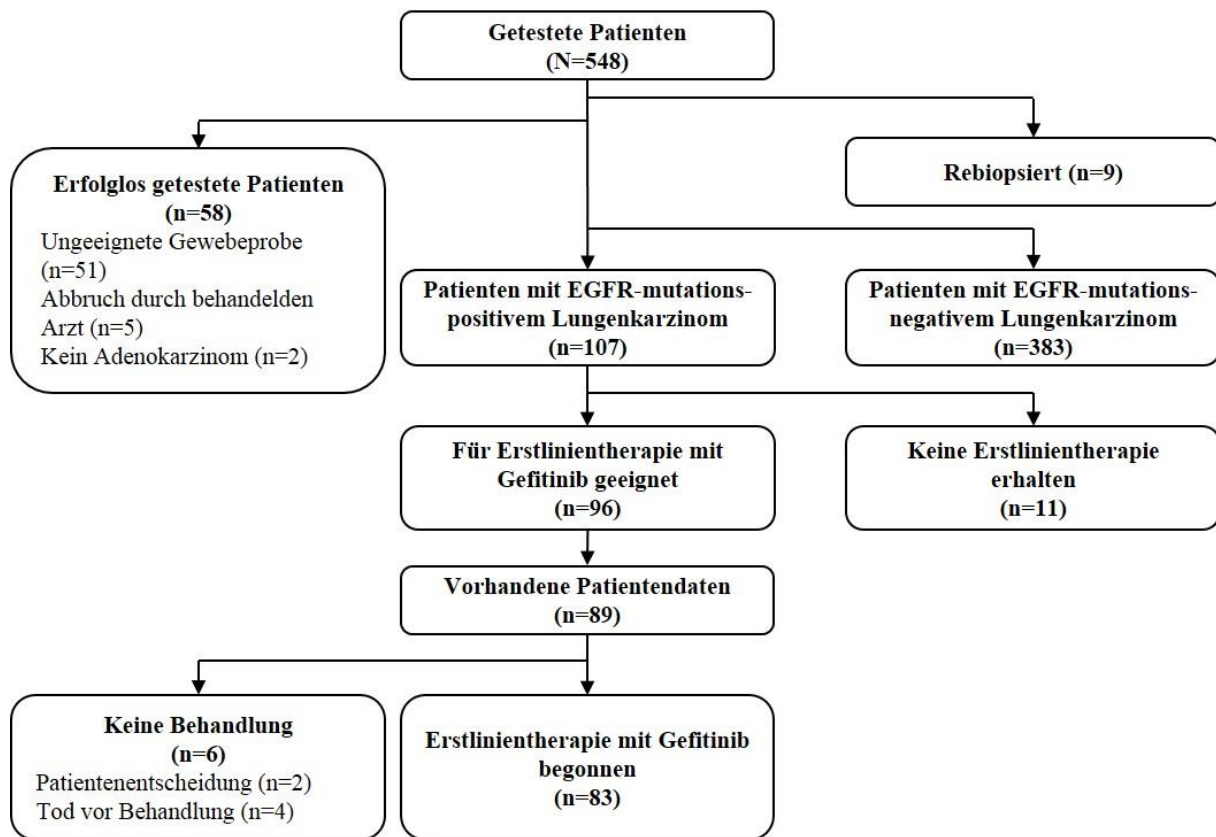


Abbildung 4-36: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Mariano et al. 2014

Tabelle 4-158: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Masuda et al. 2015 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Studien haben gezeigt, dass Gefitinib ein effektives Erstlinientherapeutikum zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer EGFR-Mutation darstellt. Bei dem Vergleich dieser Therapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie konnte unter der Therapie mit Gefitinib das progressionsfreie Überleben verbessert werden. Kommt es jedoch zum Versagen der Gefitinib-Therapie, gibt es kein standardisiertes Vorgehen. Als mögliche Behandlungsoptionen können platinhaltige Kombinationschemotherapien, Erlotinib oder andere EGFR TKI gewählt werden.</p> <p>Bei der Untersuchung der Wirksamkeit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie, nach der Behandlung mit Gefitinib, zeigten Studien entweder eine verringerte Wirksamkeit oder keinen Einfluss der vorhergehenden Gefitinib-Therapie.</p> <p>Die nachfolgende Studie untersucht in Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer EGFR-Mutation, ob eine vorhergehende Therapie mit Gefitinib Einfluss auf die Wirksamkeit einer nachfolgenden platinhaltigen Kombinationschemotherapie hat.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und einer EGFR-Mutation, die in der Erstlinientherapie Gefitinib und in der Zweitlinientherapie eine platinhaltige Kombinationschemotherapie erhalten haben 2. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 3. Inoperables Erkrankungsstadium III/IV 4. Patienten mit EGFR-Mutation (Exon 19 Deletion, Exon 21 L858R)
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Erstlinie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gefitinib (250 mg/Tag) • <u>Zweitlinie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin und Gemcitabin ○ Cisplatin und Pemetrexed ○ Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab ○ Carboplatin-basierte Kombinationschemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Carboplatin und Pemetrexed ○ Carboplatin, Pemetrexed und Bevacizumab ○ Carboplatin und Paclitaxel ○ Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab ○ Carboplatin und Gemcitabin
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie nach der Erstlinienbehandlung mit Gefitinib bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p><u>Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständiges Ansprechen (CR) ○ Partielles Ansprechen (PR) ○ Stabile Erkrankung ○ Progression • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) <p><u>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>ORR</i>: Definiert als prozentualer Anteil an Patienten, die mindestens ein CR oder ein PR aufwiesen. Beurteilung der radiologischen Daten unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) <ul style="list-style-type: none"> ○ CR: Verschwinden aller Target-Läsionen ○ PR: Verringerung der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen $\geq 30\%$ verglichen mit dem Wert zur Baseline ○ Stabile Erkrankung: Veränderung kann nicht als PR oder stabile Erkrankung eingestuft werden ○ Progression: Steigerung der Summe der Durchmesser der Target-Läsionen $\geq 20\%$ in Bezug zur geringsten Summe innerhalb der Studie • <i>OS</i>: Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Tod, oder letztes Datum des Follow-ups • <i>PFS</i>: Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Tod jedweder Ursache
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht anwendbar.
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Nicht anwendbar.
9	Verblindung	Nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven mit Log-Rank-Test • Kategorische Variablen wurden mittels Fishers Exaktem Test verglichen. • Cox-Proportional-Hazard-Modell mit stufenweiser Regression wurde verwendet, um die prognostischen Faktoren für PFS und OS zu bestimmen und um die Hazard-Ratios und 95 %-KI zu berechnen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																														
Ergebnisse																																																
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.																																														
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2012 in den folgenden fünf japanischen Zentren behandelt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Gunma University Hospital • Gunma Prefectural Cancer Center • National Hospital Organization Nishigunma Hospital • Isesaki Municipal Hospital • Maebashi Red Cross Hospital 																																														
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakteristika</th> <th>Patienten n=42</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Geschlecht, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>34 (80,9)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>8 (19,1)</td> </tr> <tr> <td>Mittleres Alter bei Diagnosestellung, Jahre (Spanne)</td> <td>63 (39–75)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ECOG Performance Status, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>22 (52,4)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>17 (40,5)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>3 (7,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Erkrankungsstadium, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>2 (4,8)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>36 (85,7)</td> </tr> <tr> <td>Postoperatives Wiederauftreten</td> <td>4 (9,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Histologie, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>Adenokarzinom</td> <td>41 (97,6)</td> </tr> <tr> <td>Andere/Nicht spezifiziert</td> <td>1 (2,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Raucherstatus, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>Niemals geraucht</td> <td>31 (73,8)</td> </tr> <tr> <td>Ehemaliger oder gegenwärtiger Rauchen</td> <td>11 (26,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">EGFR-Mutationsstatus, Anzahl (%)</td> </tr> <tr> <td>Exon 19 Deletion</td> <td>26 (61,9)</td> </tr> <tr> <td>Exon 21 L858R</td> <td>16 (38,1)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Runden der Zweitlinienchemotherapie, Median (Spanne)</td> <td>4 (1-6)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristika	Patienten n=42	Geschlecht, Anzahl (%)		Weiblich	34 (80,9)	Männlich	8 (19,1)	Mittleres Alter bei Diagnosestellung, Jahre (Spanne)	63 (39–75)	ECOG Performance Status, Anzahl (%)		0	22 (52,4)	1	17 (40,5)	2	3 (7,1)	Erkrankungsstadium, Anzahl (%)		IIIB	2 (4,8)	IV	36 (85,7)	Postoperatives Wiederauftreten	4 (9,6)	Histologie, Anzahl (%)		Adenokarzinom	41 (97,6)	Andere/Nicht spezifiziert	1 (2,7)	Raucherstatus, Anzahl (%)		Niemals geraucht	31 (73,8)	Ehemaliger oder gegenwärtiger Rauchen	11 (26,2)	EGFR-Mutationsstatus, Anzahl (%)		Exon 19 Deletion	26 (61,9)	Exon 21 L858R	16 (38,1)	Anzahl der Runden der Zweitlinienchemotherapie, Median (Spanne)	4 (1-6)
Charakteristika	Patienten n=42																																															
Geschlecht, Anzahl (%)																																																
Weiblich	34 (80,9)																																															
Männlich	8 (19,1)																																															
Mittleres Alter bei Diagnosestellung, Jahre (Spanne)	63 (39–75)																																															
ECOG Performance Status, Anzahl (%)																																																
0	22 (52,4)																																															
1	17 (40,5)																																															
2	3 (7,1)																																															
Erkrankungsstadium, Anzahl (%)																																																
IIIB	2 (4,8)																																															
IV	36 (85,7)																																															
Postoperatives Wiederauftreten	4 (9,6)																																															
Histologie, Anzahl (%)																																																
Adenokarzinom	41 (97,6)																																															
Andere/Nicht spezifiziert	1 (2,7)																																															
Raucherstatus, Anzahl (%)																																																
Niemals geraucht	31 (73,8)																																															
Ehemaliger oder gegenwärtiger Rauchen	11 (26,2)																																															
EGFR-Mutationsstatus, Anzahl (%)																																																
Exon 19 Deletion	26 (61,9)																																															
Exon 21 L858R	16 (38,1)																																															
Anzahl der Runden der Zweitlinienchemotherapie, Median (Spanne)	4 (1-6)																																															
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Keine Angaben																																														
a: Nach TREND 2004																																																
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Masuda et al. 2015 (13)																																																

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

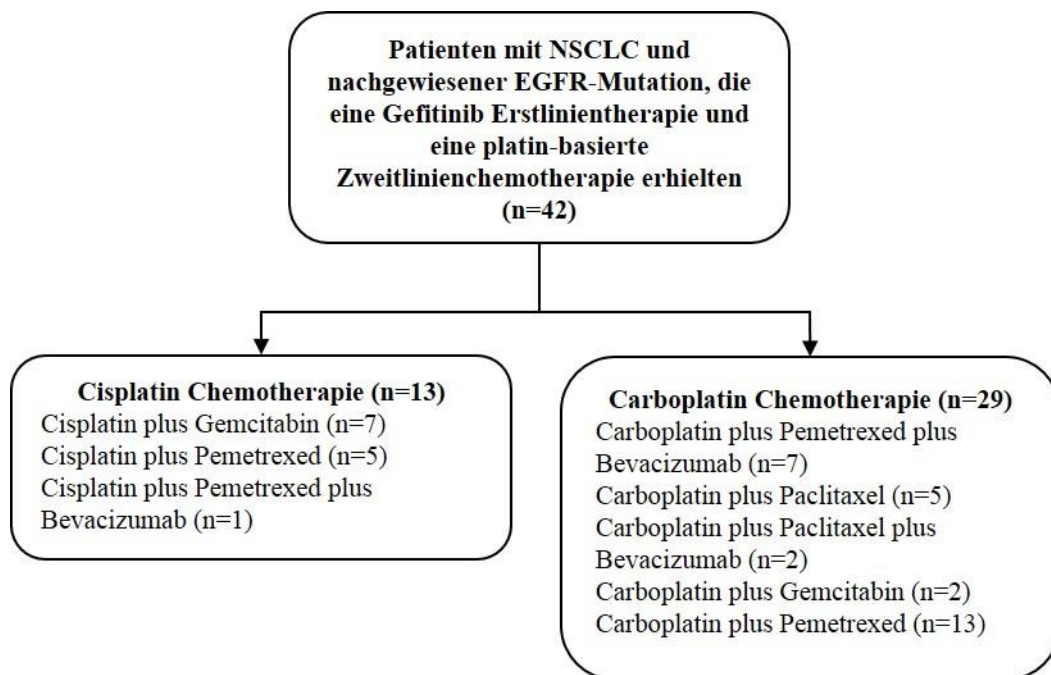


Abbildung 4-37: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Masuda et al. 2015

Tabelle 4-159: Studiendesign und -methodik der randomisierten kontrollierten Studie LUX-Lung 1 nach CONSORT.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Präklinische Studienergebnisse zu Afatinib, ein irreversibler ErbB-Inhibitor, zeigten eine Wirksamkeit von Afatinib bei EGFR-mutations-positiven Modellen mit Mutationen, die den humanen EGFR-Resistenzmutationen entsprechen.</p> <p>In der nachfolgend beschriebenen randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebo-kontrollierten Phase IIb/III Studie, sollte die Wirksamkeit von Afatinib, bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasierendem EGFR-mutations-positivem NSCLC und mit einem ECOG Performance Status von 0–2, die nach 1 bis 2 vorhergegangenen Chemotherapien (mindestens eine platinbasierte Chemotherapie) und nach einer mindestens 12-wöchigen Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib eine Progression zeigten, nachgewiesen werden.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><u>Studiendesign:</u> Parallel, randomisiert (3 Blockrandomisierung), doppelblind, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase IIb/III.</p> <p><u>Zuteilungsverhältnis:</u> 2:1 Arm A: Afatinib + BSC Arm B: Placebo + BSC</p> <p><u>Stratifizierung zu Studienbeginn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Geschlecht: männlich vs. weiblich • nach ECOG Performance Status: 0–1 vs. 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC Stadium IIIB (mit einhergehendem Pleuraerguss) oder Stadium IV des histopathologischen Typs Adenokarzinom in messbarem Erkrankungszustand 2. Patienten mit Versagen von 1 bis 2 vorangehenden Chemotherapien (einschließlich unterstützende Chemotherapie, mindestens eine platinbasierte Chemotherapie) 3. Patienten mit Progression nach einer mindestens 12-wöchigen vorangehenden Therapie mit Erlotinib oder Gefitinib 4. Patienten mit adjudiziertem Tumorstatus nach TNM und UICC Klassifikationssystem (6. Edition), Tumornachweis über MRI oder CT Messung in mindestens einer Dimension mit einem Tumordurchmesser von höchstens > 20 mm (konventionelle Techniken) oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>> 10 mm (Spiral-CT)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Patienten ≥ 18 Jahre 6. Patienten mit ECOG Performance Status: 0–2 7. Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten 8. Patienten, die keine EGFR-TKI Behandlung mit Erlotinib oder Gefitinib bis wenigstens 2 Wochen vor der ersten Einnahme von Afatinib hatten 9. Patienten mit schriftlichem Einverständnis (nach ICH-GCP Guidelines) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit aktiven Gehirnmastasen 2. Schwangere oder stillende Frauen 3. Patienten mit Herzerkrankungen oder Dysfunktionen 4. Patienten mit schwerwiegenden gastrointestinalen Erkrankungen (Diarrhoe) 5. Patienten mit schwerwiegenden aktiven Infektionen (einschließlich HIV, aktive Hepatitis B/C) 6. Patienten mit gestörter Leberfunktion 7. Patienten mit gestörter renaler Funktion 8. Patienten mit abnormalen hämatologischen Werten 9. Patienten, die mit einer Chemo-, Hormon- oder Immuntherapie bis 4 Wochen vor Studieneinschluss behandelt wurden 10. Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen oder Störungen von Organsystemen 11. Patienten mit anderen diagnostizierten Krebserkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre 12. Patienten, die mit einer Radiotherapie bis 2 Wochen vor Studieneinschluss behandelt wurden
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrisch, 86 Studienzentren in 15 Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asien: China, Hong Kong, Korea, Singapur, Taiwan, Thailand • Europa: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, England, Spanien • Nord Amerika: Kanada, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Alle Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten erhielten BSC zusätzlich zur vorgesehenen Medikation mit Afatinib oder Placebo bis zum Eintreten einer Progression oder nicht-tolerierbarer Toxizitäten • Bei unerwünschten Ereignissen (Grad ≥ 3, gemäß National Cancer Institute Common Terminology Kriterien) oder Grad 2 Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen für mindestens 7 aufeinanderfolgende Tage wurde die Behandlung für bis zu 14 Tage unterbrochen • Die Behandlung wurde mit einer um 10 mg reduzierten Dosierung wieder aufgenommen (bei Erholung zu \leq Grad 1) • Eine Reduzierung der Dosierung um 10 mg konnte bei Auftreten weiterer unerwünschter Ereignisse wiederholt werden • Nach dem dritten Auftreten genannter unerwünschter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse wurde die Behandlung abgebrochen</p> <p>Arm A:</p> <ul style="list-style-type: none"> Afatinib, 50 mg, oral, täglich, kontinuierlich + BSC <p>Arm B:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo, oral, täglich, kontinuierlich + BSC
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben (OS) <ul style="list-style-type: none"> Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Versterben des Patienten Prädefinierte Analyse bis zum Auftreten von 359 Todesfällen Zensur lebender Patienten zum Analysezeitpunkt zum letzten Kontaktdaten <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben (PFS) <ul style="list-style-type: none"> Definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder Versterben des Patienten Zensur progressionsfreier/lebender Patienten zum Analysezeitpunkt zum letzten Erhebungsdatum Objektive Ansprechrate (ORR) (gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.0) Ansprechdauer (DOR) <ul style="list-style-type: none"> Erhebung vom ersten objektiv beobachteten Ansprechen Stabile Erkrankung (SD) <ul style="list-style-type: none"> Erhebung ab Randomisierung Sicherheit Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13 Auswertung gemäß EORTC Algorithmus
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Fallzahlbestimmung:</p> <p><i>Geplante Fallzahl:</i> Erreichen des Primären Zielkriteriums und der zugehörigen Hypothese</p> <p>Zum Erreichen einer 90%-igen Power (einseitiger Log-Rank Test, Signifikanzlevel: $\alpha = 0,025$) zum Verwerfen der Nullhypothese mit einem Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von 0,70 wurden 560 Patienten mit 359 Ereignissen (Tod) benötigt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Tatsächliche Fallzahl:</i> 585 Patienten. Arm A (Afatinib + BSC): 390 Patienten Arm B (Placebo + BSC): 195 Patienten
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<u>Generierung der zufälligen Zuteilung:</u> Generierung der Randomisierungssequenz durch ein vom Sponsor unabhängiges Team mittels einer validierten Software (Clinical Trial Supply System) und Zuteilung über IVRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Randomisierung:</u> Blockrandomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 für Arm A: Afatinib + BSC und Arm B: Placebo + BSC in der Blockgröße 3 <u>Stratifizierung:</u> Stratifizierung nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) und nach ECOG Performance Status (0–1 vs. 2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (<i>allocation concealment</i>) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<u>Geheimhaltung der Behandlungsfolge:</u> Behandelndes Personal, Patienten und Studiensponsor waren gegenüber Blockgröße und gegenüber der Behandlung verblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<u>Durchführung der Zuteilung:</u> Generierung der Randomisierungssequenz durch ein vom Sponsor unabhängiges Team mittels einer validierten Software (Clinical Trial Supply System) und Zuteilung über IVRS <u>Aufnahme der Patienten in die Studie:</u> Keine Angaben
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?	<u>Verblindung:</u> Behandelndes Personal, Patienten und Studiensponsor waren gegenüber Blockgröße und gegenüber der Behandlung verblindet Generierung der Randomisierungssequenz durch ein vom Sponsor unabhängiges Team mittels einer validierten Software (Clinical Trial Supply System) und Zuteilung über IVRS
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<u>Ähnlichkeit von Interventionen:</u> Verabreichung/Aussehen der Intervention in Arm A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Afatinib + BSC) analog zu Arm B (Placebo + BSC).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Generell: Analyse basierte auf der ITT-Population.</p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Prädefinierte Analyse bis zum Auftreten von 359 Todesfällen ○ Erhebung von Randomisierung bis zum Auftreten des Todes ○ Zensur lebender Patienten zum Analysezeitpunkt zum letzten Kontaktdaten ○ Einseitiger Log-Rank Test mit einem Signifikanzlevel von $\alpha = 0,025$ für den Gruppenvergleich mit Stratifizierung nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) und nach ECOG Performance Status (0–1 vs. 2) ○ Ermittlung des Hazard Ratio mittels Cox-Hazard-Model mit Stratifizierung nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) und nach ECOG Performance Status (0–1 vs. 2) ○ Medianes Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Methode (95%-Konfidenzintervalle, Greenwood's Standardabweichung) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung von Randomisierung bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder des Todes ○ Zensur progressionsfreier/lebender Patienten zum Analysezeitpunkt zum letzten Erhebungsdatum ○ Analysemethoden analog zum Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrate (ORR) (gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.0) <ul style="list-style-type: none"> ○ Analysemethoden analog zum Gesamtüberleben, jedoch nur für Patienten mit objektiv beobachtetem Ansprechen • Ansprechdauer (DOR) <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung vom ersten objektiv beobachteten Ansprechen ○ Analysemethoden analog zum Gesamtüberleben, jedoch nur für Patienten mit objektiv beobachtetem Ansprechen • Stabile Erkrankung (SD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung ab Randomisierung. ○ Analysemethoden analog zum Gesamtüberleben, jedoch nur für Patienten mit stabiler Erkrankung • Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Analysemethoden analog zum Gesamtüberleben. • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-C30

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ EORTC QLQ-LC13 ○ Auswertung gemäß EORTC Algorithmus.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Analyse der Gruppenunterschiede:</u> <u>Zwei unterschiedliche Methoden:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prädefinierte Analyse mittels Cox-Hazard-Model, mit Gewichtung der Zensur, unter Einbeziehung prognostischer Faktoren (Geschlecht, Ethnie, Herkunft, Raucherstatus) und Postrandomisierungsvariablen (z.B.: Zeit bis zum Ansprechen, ECOG Performance Status im Zeitverlauf). Patienten mit nachfolgender Krebsbehandlung wurden zum Zeitpunkt der Behandlung zensiert. 2. Post-hoc-Analyse der Patienten mit und ohne nachfolgender systemischer Krebsbehandlung <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Prädefinierte Subgruppenanalysen für die Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Rate des objektiven Ansprechens <p>nach demografischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, ECOG Performance Status), nach Krankheitscharakteristika (EGFR-Mutationsstatus), nach vorheriger Behandlung mit EGFR TKI (Dauer, bestes Ansprechen)</p> <p>Post-hoc-Subgruppenanalysen: Nach EGFR-Mutationsstatus (vollständiges vs. partielles Ansprechen und Dauer der EGFR TKI-Behandlung ≥48 Wochen und Resistenzkriterien).</p>
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) randomisiert, insgesamt: n=585 Patienten Arm A (Afatinib + BSC): 390 Patienten Arm B (Placebo + BSC): 195 Patienten</p> <p>b) Intervention erhalten, insgesamt: n = 585 Patienten Arm A (Afatinib + BSC): 390 Patienten Arm B (Placebo + BSC): 195 Patienten</p> <p>c) berücksichtigt, insgesamt: n = 585 Patienten Arm A (Afatinib + BSC): 390 Patienten Arm B (Placebo + BSC): 195 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Arm A:</u> Widerruf der Einverständniserklärung: n=8 Tod: n=244 Lost to follow-up: n=5</p> <p><u>Arm B:</u> Widerruf der Einverständniserklärung: n=8 Tod: n=144 Lost to follow-up: n=3</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																						
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																																																																																																							
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der Patienten in die Studie zwischen 2008 und 2009																																																																																																																																						
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Regulär																																																																																																																																						
15	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakteristika</th> <th>Afatinib +BSC n=390</th> <th>Placebo +BSC n=195</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Alter, Jahre, (Spanne)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>58 (30–85)</td> <td>59 (32–82)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Geschlecht, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>159 (41)</td> <td>78 (40)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>231 (59)</td> <td>117 (60)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">ECOG Performance Status, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>92 (24)</td> <td>53 (27)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>268 (69)</td> <td>127 (65)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30 (8)</td> <td>15 (8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Ethnische Herkunft, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Kaukasisch</td> <td>121 (31)</td> <td>72 (37)</td> </tr> <tr> <td>Ostasiatisch</td> <td>227 (58)</td> <td>110 (56)</td> </tr> <tr> <td>Asiatisch (andere)</td> <td>38 (10)</td> <td>12 (6)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>4 (1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Stadium, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>15 (4)</td> <td>6 (3)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>375 (96)</td> <td>189 (97)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Raucherstatus, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Nie</td> <td>245 (63)</td> <td>121 (62)</td> </tr> <tr> <td>Ehemaliger Raucher (> 1 Jahr vor Diagnose, < 15 Packungen/Jahr)</td> <td>27 (7)</td> <td>13 (7)</td> </tr> <tr> <td>Derzeitiger Raucher oder Anderer ehemaliger Raucher</td> <td>118 (30)</td> <td>61 (31)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>231 (59)</td> <td>119 (61)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>156 (40)</td> <td>74 (38)</td> </tr> <tr> <td>> 2</td> <td>3 (< 1)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Platinhaltige</td> <td>387 (99)</td> <td>195 (100)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Erlotinib</td> <td>215 (55)</td> <td>108 (55)</td> </tr> <tr> <td>Gefitinib</td> <td>152 (39)</td> <td>79 (41)</td> </tr> <tr> <td>Beide</td> <td>23 (6)</td> <td>8 (4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Dauer der EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Mediane Dauer Wochen (Spanne)</td> <td>42 (9–370)</td> <td>44 (9–311)</td> </tr> <tr> <td>< 12 Wochen</td> <td>3 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>12 Wochen < 24 Wochen</td> <td>75 (19)</td> <td>34 (17)</td> </tr> <tr> <td>24 Wochen < 36 Wochen</td> <td>88 (23)</td> <td>38 (19)</td> </tr> <tr> <td>36 Wochen < 48 Wochen</td> <td>50 (13)</td> <td>30 (15)</td> </tr> <tr> <td>≥ 48 Wochen</td> <td>174 (45)</td> <td>92 (47)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Dauer EGFR TKI-Vorbehandlung bis Randomisierung, Anzahl, (%)</td> </tr> <tr> <td>Mediane Dauer Wochen (Spanne)</td> <td>5 (1–160)</td> <td>4 (2–170)</td> </tr> <tr> <td>< 4 Wochen</td> <td>146 (37)</td> <td>84 (43)</td> </tr> <tr> <td>4 Wochen < 8 Wochen</td> <td>78 (20)</td> <td>39 (20)</td> </tr> <tr> <td>8 Wochen < 12 Wochen</td> <td>34 (9)</td> <td>15 (8)</td> </tr> </tbody> </table>			Charakteristika	Afatinib +BSC n=390	Placebo +BSC n=195	Alter, Jahre, (Spanne)				58 (30–85)	59 (32–82)	Geschlecht, Anzahl, (%)			Männlich	159 (41)	78 (40)	Weiblich	231 (59)	117 (60)	ECOG Performance Status, Anzahl, (%)			0	92 (24)	53 (27)	1	268 (69)	127 (65)	2	30 (8)	15 (8)	Ethnische Herkunft, Anzahl, (%)			Kaukasisch	121 (31)	72 (37)	Ostasiatisch	227 (58)	110 (56)	Asiatisch (andere)	38 (10)	12 (6)	Andere	4 (1)	1 (<1)	Stadium, Anzahl, (%)			IIIB	15 (4)	6 (3)	IV	375 (96)	189 (97)	Raucherstatus, Anzahl, (%)			Nie	245 (63)	121 (62)	Ehemaliger Raucher (> 1 Jahr vor Diagnose, < 15 Packungen/Jahr)	27 (7)	13 (7)	Derzeitiger Raucher oder Anderer ehemaliger Raucher	118 (30)	61 (31)	Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)			1	231 (59)	119 (61)	2	156 (40)	74 (38)	> 2	3 (< 1)	2 (1)	Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)			Platinhaltige	387 (99)	195 (100)	EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)			Erlotinib	215 (55)	108 (55)	Gefitinib	152 (39)	79 (41)	Beide	23 (6)	8 (4)	Dauer der EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)			Mediane Dauer Wochen (Spanne)	42 (9–370)	44 (9–311)	< 12 Wochen	3 (<1)	1 (<1)	12 Wochen < 24 Wochen	75 (19)	34 (17)	24 Wochen < 36 Wochen	88 (23)	38 (19)	36 Wochen < 48 Wochen	50 (13)	30 (15)	≥ 48 Wochen	174 (45)	92 (47)	Dauer EGFR TKI-Vorbehandlung bis Randomisierung, Anzahl, (%)			Mediane Dauer Wochen (Spanne)	5 (1–160)	4 (2–170)	< 4 Wochen	146 (37)	84 (43)	4 Wochen < 8 Wochen	78 (20)	39 (20)	8 Wochen < 12 Wochen	34 (9)	15 (8)
Charakteristika	Afatinib +BSC n=390	Placebo +BSC n=195																																																																																																																																						
Alter, Jahre, (Spanne)																																																																																																																																								
	58 (30–85)	59 (32–82)																																																																																																																																						
Geschlecht, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Männlich	159 (41)	78 (40)																																																																																																																																						
Weiblich	231 (59)	117 (60)																																																																																																																																						
ECOG Performance Status, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
0	92 (24)	53 (27)																																																																																																																																						
1	268 (69)	127 (65)																																																																																																																																						
2	30 (8)	15 (8)																																																																																																																																						
Ethnische Herkunft, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Kaukasisch	121 (31)	72 (37)																																																																																																																																						
Ostasiatisch	227 (58)	110 (56)																																																																																																																																						
Asiatisch (andere)	38 (10)	12 (6)																																																																																																																																						
Andere	4 (1)	1 (<1)																																																																																																																																						
Stadium, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
IIIB	15 (4)	6 (3)																																																																																																																																						
IV	375 (96)	189 (97)																																																																																																																																						
Raucherstatus, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Nie	245 (63)	121 (62)																																																																																																																																						
Ehemaliger Raucher (> 1 Jahr vor Diagnose, < 15 Packungen/Jahr)	27 (7)	13 (7)																																																																																																																																						
Derzeitiger Raucher oder Anderer ehemaliger Raucher	118 (30)	61 (31)																																																																																																																																						
Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
1	231 (59)	119 (61)																																																																																																																																						
2	156 (40)	74 (38)																																																																																																																																						
> 2	3 (< 1)	2 (1)																																																																																																																																						
Chemotherapie-Vorbehandlung, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Platinhaltige	387 (99)	195 (100)																																																																																																																																						
EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Erlotinib	215 (55)	108 (55)																																																																																																																																						
Gefitinib	152 (39)	79 (41)																																																																																																																																						
Beide	23 (6)	8 (4)																																																																																																																																						
Dauer der EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Mediane Dauer Wochen (Spanne)	42 (9–370)	44 (9–311)																																																																																																																																						
< 12 Wochen	3 (<1)	1 (<1)																																																																																																																																						
12 Wochen < 24 Wochen	75 (19)	34 (17)																																																																																																																																						
24 Wochen < 36 Wochen	88 (23)	38 (19)																																																																																																																																						
36 Wochen < 48 Wochen	50 (13)	30 (15)																																																																																																																																						
≥ 48 Wochen	174 (45)	92 (47)																																																																																																																																						
Dauer EGFR TKI-Vorbehandlung bis Randomisierung, Anzahl, (%)																																																																																																																																								
Mediane Dauer Wochen (Spanne)	5 (1–160)	4 (2–170)																																																																																																																																						
< 4 Wochen	146 (37)	84 (43)																																																																																																																																						
4 Wochen < 8 Wochen	78 (20)	39 (20)																																																																																																																																						
8 Wochen < 12 Wochen	34 (9)	15 (8)																																																																																																																																						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		≥ 12 Wochen	130 (33)	56 (29)
		Unbekannt	2 (<1)	1 (<1)
		Bestes Ansprechen auf EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)		
		Komplett, partiell	178 (46)	85 (44)
		Stabile Erkrankung	177 (45)	97 (50)
		Krankheitsprogression	15 (4)	4 (2)
		Unbekannt	20 (5)	9 (5)
		Systemische Behandlung von EGFR TKI-Vorbehandlung bis Randomisierung, Anzahl, (%)		
			104 (27)	39 (20)
		Ansprechen (komplett, partiell) oder dauerhaftes Ansprechen (≥48 Wochen) auf EGFR TKI-Vorbehandlung, Anzahl, (%)		
			257 (66)	134 (69)
		Anzahl Patienten mit Resistenzentwicklung gemäß Jackman Kriterien, Anzahl, (%)		
			133 (34)	81 (42)
a: nach CONSORT 2010.				
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Miller et al. 2012 (37)				

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

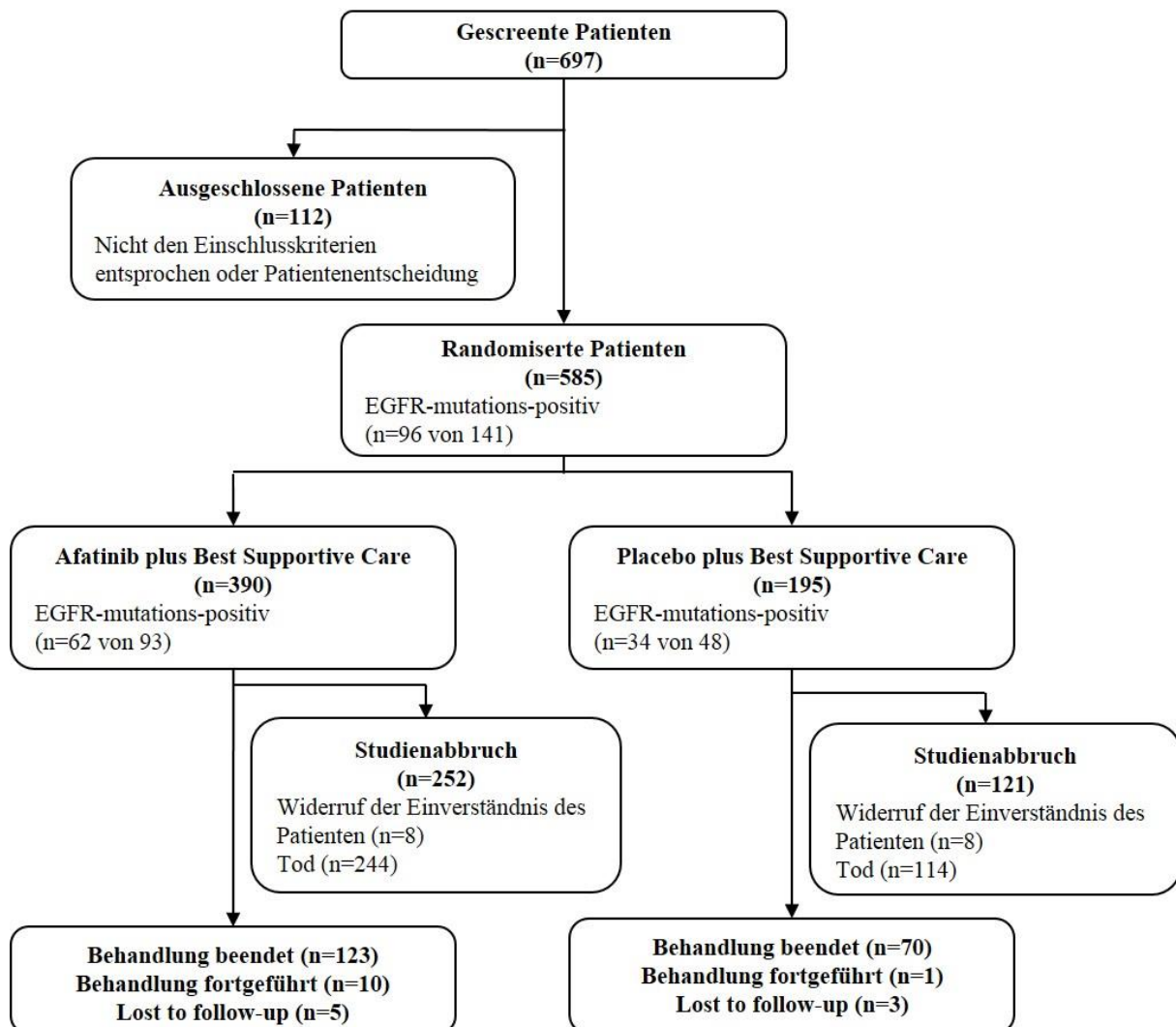


Abbildung 4-38: Patientenfluss der randomisierten kontrollierten Studie LUX-Lung 1

Tabelle 4-160: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Park et al. 2015 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Die platinhaltige Kombinationschemotherapie ist die erste Wahl in der Behandlung des NSCLC. Untersuchungen zur Effektivität in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Therapie mit einem EGFR TKI fehlen jedoch. Gerade für Patienten, die unter NSCLC leiden und eine EGFR-Mutation aufweisen, konnten EGFR TKI in der Erstlinientherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben signifikant steigern, sowie die Lebensqualität verbessern. Aufgrund dessen sind EGFR TKI die bevorzugte Behandlungsoption bei Patienten mit einer EGFR-Mutation. Beim Versagen der EGFR TKI-Behandlung wird in aktuellen Leitlinien die Behandlung mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie empfohlen. Jedoch wäre auch eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed denkbar. Untersuchungen in Form von randomisierten, prospektiven Studien liegen nicht vor, und daher werden beide Optionen kontrovers diskutiert.</p> <p>In der nachfolgend beschriebenen Studie wird daher die klinische Wirksamkeit von einer Therapie mit Pemetrexed mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie als Zweitlinientherapie nach dem Versagen einer EGFR TKI-Behandlung retrospektiv untersucht.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktivierende EGFR-Mutation: Exon 19 Deletion oder L858R Punktmutation in Exon 21 2. Palliative Behandlung mit EGFR TKI (Gefitinib oder Erlotinib) in der Erstlinie 3. Versagen der Erstlinientherapie mit einem EGFR TKI
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Für alle Patienten:</u></p> <p><u>Erstlinie (palliativ):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib <p><u>Zweitlinien (nach Versagen der EGFR TKI-Behandlung):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Cisplatin und Gemcitabin ○ Carboplatin und Gemcitabin ○ Carboplatin und Taxane ○ Pemetrexed
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Pemetrexed im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie in der Zweitlinientherapie nach dem Versagen einer EGFR TKI-Erstlinientherapie bei EGFR-mutationspositiven Patienten, die unter einem NSCLC leiden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Zweitlinienbehandlung <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ansprechrate (RR) Gesamtüberleben (OS) <p><u>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>RR</i>: Definiert als prozentualer Anteil an Patienten, die mindestens ein CR oder ein PR aufwiesen. Beurteilung der radiologischen Daten unter Verwendung der RECIST-Kriterien <i>PFS</i>: Zeitraum zwischen Beginn der Zweitlinientherapie und Progression oder Tod jedweder Ursache sowie Zeitraum zwischen Beginn der EGFR TKI-Erstlinientherapie und Progression oder Tod jedweder Ursache <i>OS</i>: Zeitraum zwischen Beginn der Zweitlinientherapie und Tod jedweder Ursache
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Keine Angaben
9	Verblindung	Nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> Schätzung von PFS und OS mithilfe der Kaplan-Meier-Methode Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurden mittels Log-Rank-Test bestimmt Uni- und multivariante Analysen wurden mittels Cox-Regressions-Proportions-Hazard-Modell berechnet
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen Januar 2006 und April 2014 im Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital und National University Boramae Medical Center behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Charakteristika	Gesamt n=83	Platin- haltige Kombi- nations- chemo- therapie n=46	Peme- trexed n=37	
		Geschlecht, Anzahl (%)				
		Weiblich	52 (62,7)	24 (52,2)	28 (75,7)	
		Männlich	31 (37,3)	22 (47,8)	9 (24,3)	
		Mittleres Alter, Jahre (Spanne)	62 (43-85)	58 (43-74)	67 (45-85)	
		EGFR-Mutation, Anzahl (%)				
		Exon 19 Deletion	56 (67,5)	31 (67,4)	25 (67,6)	
		Exon 21 L858R	27 (32,5)	15 (32,6)	12 (32,4)	
		Gegenwärtiger Raucher	23 (27,7)	17 (37,0)	6 (16,2)	
		Histologie/Pathologie, Anzahl (%)				
		Adenokarzinom	78 (94,0)	45 (97,8)	33 (89,2)	
		Adenosquamoses Karzinom	1 (1,2)	0	1 (2,7)	
		Nicht spezifiziert	4 (4,8)	1 (2,2)	3 (8,1)	
		ECOG Performance Status – Zweitlinientherapie, Anzahl (%)				
		0-1	66 (79,5)	34 (73,9)	32 (86,5)	
		2-4	15 (18,1)	10 (21,7)	5 (13,5)	
		Nicht bestimmt	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	
		Metastasen Lokalisation, Anzahl (%)				
		Leber	8 (9,6)	4 (8,7)	4 (10,8)	
		Lunge	34 (40,9)	18 (39,1)	16 (43,2)	
		Gehirn	22 (26,5)	11 (23,9)	11 (29,7)	
		Knochen	31 (37,4)	15 (32,6)	16 (43,2)	
		Lymphknoten	21 (25,3)	13 (28,3)	8 (21,6)	
		Pleuraerguss	25 (30,1)	18 (39,1)	7 (18,9)	
		Andere	10 (12,1)	6 (13,0)	4 (10,8)	
		EGFR-TKI, Anzahl (%)				
		Gefitinib	71 (85,5)	35 (76,1)	36 (97,3)	
		Erlotinib	12 (14,5)	11 (23,9)	1 (2,7)	
		Toxizität, Anzahl (%)	8 (9,6)	8 (17,4)	0	
		Dosisstärke Median (95 %-KI)	0,95 (0,93- 0,97)	0,92 (0,89-0,95)	0,98 (0,97- 0,10)	
		PFS Erstlinie EGFR- TKI, Monate (95 %-KI)	9,2 (8,1-10,8)	8,4 (7,0-10,1)	10,0 (8,2-13,2)	
		Behandlungsregime, Anzahl (%)				
		Cisplatin und Gemcitabin	21 (25,3)	21 (45,7)	-	
		Carboplatin und Gemcitabin	11 (13,2)	11 (23,9)	-	
		Carboplatin und Taxane	14 (16,9)	14 (30,4)	-	
		Pemetrexed	37 (44,6)	-	37 (100,0)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Äquivalenz zwischen den Gruppen in fast allen Patienten-Charakteristika • Statistisch signifikante Unterschiede wurden hinsichtlich des Alters ($p < 0,001$) und der Dosisstärke ($p < 0,001$) identifiziert.
a: Nach TREND 2004		
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Park et al. 2015(45)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

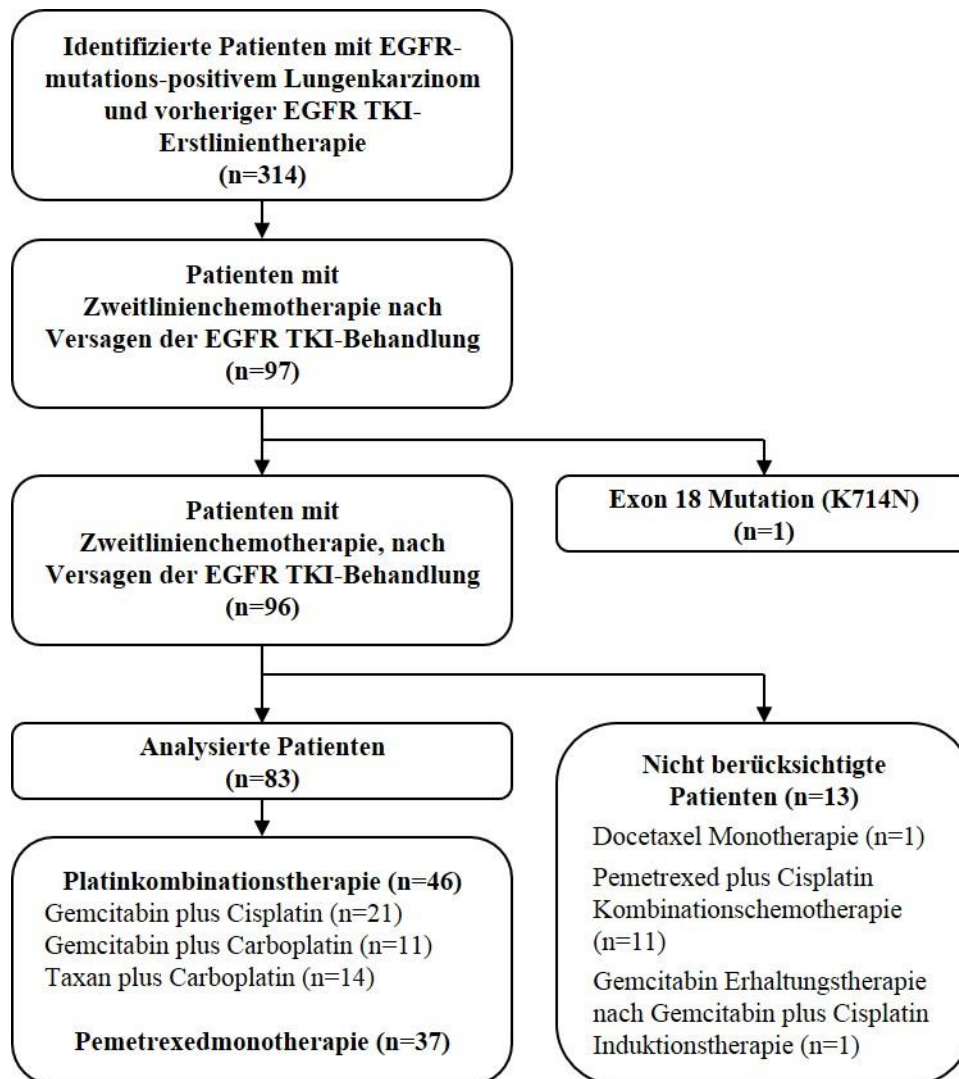


Abbildung 4-39: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Park et al 2015

Tabelle 4-161: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Shukuya et al. 2015 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Docetaxel oder Pemetrexed Monotherapie wird, entweder als Zweitlinientherapie zur Behandlung von NSCLC-Patienten ohne EGFR-Mutation oder ALK-Fusionsgen, oder als Drittlinientherapie für NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation und/oder ALK-Fusionsgen, empfohlen. Dennoch sind in diesen Indikationen bisher weder Effektivität, noch Überleben für diese beiden Therapieformen pro- oder retrospektiv verglichen worden. Dies erschwert die Aufnahme der benannten Populationen in klinischen Studien. Des Weiteren sind prognostische Faktoren für eine Monotherapie mit Docetaxel/Pemetrexed größtenteils unbekannt.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Generell: Identifizierung geeigneter Patienten am Juntendo University Hospital im Zeitraum Januar 2009 bis Dezember 2013.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Pathologisch bestätigte NSCLC Patienten 5. Mindestens einmal auf EGFR-Mutation getestet 6. Patienten mit negativem EGFR-Mutationsstatus, die zuvor eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie gefolgt von einer Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed erhalten hatten ODER Patienten mit positivem EGFR-Mutationsstatus, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung und eine platinhaltige Kombinationschemotherapie gefolgt von einer Drittlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed erhalten hatten. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patienten mit fusioniertem ALK, die nach der Zweitlinientherapie einen ALK TKI erhalten haben
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Alle Patienten: Docetaxel (60 mg/m² alle 3 Wo.) oder Pemetrexed (500 mg/m² alle 3 Wo.)</p>
5	Spezifisches Studienziel	Retrospektive Untersuchung von Docetaxel oder Pemetrexed als Zweit- bzw. Drittlinien-Monotherapie zum Vergleich von Effektivität und Überleben bei Patienten mit NSCLC und bekanntem EGFR-Mutationsstatur, sowie Evaluierung von prognostischen Faktoren für die Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p>Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Ansprechen des Tumors (ORR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>OS</i>: Definiert als Zeit von der ersten Gabe der Chemotherapie bis zum Tod • <i>PFS</i>: Definiert als Zeitraum zwischen der ersten Gabe der Chemotherapie und Krankheitsprogression (basierend auf der Bewertung des Arztes) oder Tod • <i>ORR</i>: Erhoben gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht anwendbar.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Einteilung nach Patienten, <ul style="list-style-type: none"> • mit negativem EGFR-Mutationsstatus, die zuvor eine platinhaltige Kombinationschemotherapie gefolgt von einer Zweitlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed erhalten hatten • mit positivem EGFR-Mutationsstatus, die zuvor eine EGFR TKI-Behandlung und eine platinhaltige Kombinationschemotherapie gefolgt von einer Drittlinientherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed erhalten hatten.
9	Verblindung	Nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Patienten-Charakteristika wurden mittels Chi-Square Test, Fishers Exaktem Test oder Wilcoxon-Test verglichen. • Schätzung des medianen OS und PFS anhand der Kaplan-Meier-Methode. • Vergleich des Überlebens zwischen OS und PFS mittels Log-Rank-Test und Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko. • Unterschiede im ORR wurden mittels Fishers Exaktem Test analysiert.
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten am Juntendo University Hospital im Zeitraum Januar 2009 bis Dezember 2013.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Charakteristika	EGFR-negativ Zweitlinie n=63	EGFR-positiv Drittlinie n=17
		Geschlecht , Anzahl		
		Weiblich	44	7
		Männlich	19	10
		Mittleres Alter bei Diagnosestellung, Jahre (Spanne)	65 (43–79)	69 (45-81)
		Histologie , Anzahl		
		Adenokarzinome	50	16
		Plattenepithelkarzinome	10	0
		Andere	3	1
		Leistungsstatus , Anzahl		
		0	26	11
		1	27	5
		2	9	1
		3	1	0
		Raucherstatus , Anzahl		
		Niemals geraucht	15	9
		Raucher	48	8
		Stadium vor Erstlinienherapie , Anzahl		
		Rückfall	20	3
		III	13	1
		IV	30	13
		Stadium vor Zweit/Drittlinienherapie , Anzahl		
		III	7	0
		IV	56	17
		Chemotherapie		
		Docetaxel	34	9
		Pemetrexed	29	8
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es wurden statistische Unterschiede zwischen den zwei Gruppen bezüglich Geschlecht, Rauchstatus und Stadium vor Docetaxel/Pemetrexed festgestellt.		
<p>a: Nach TREND 2004</p> <p>b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Shukuya et al. 2015 (14)</p>				

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

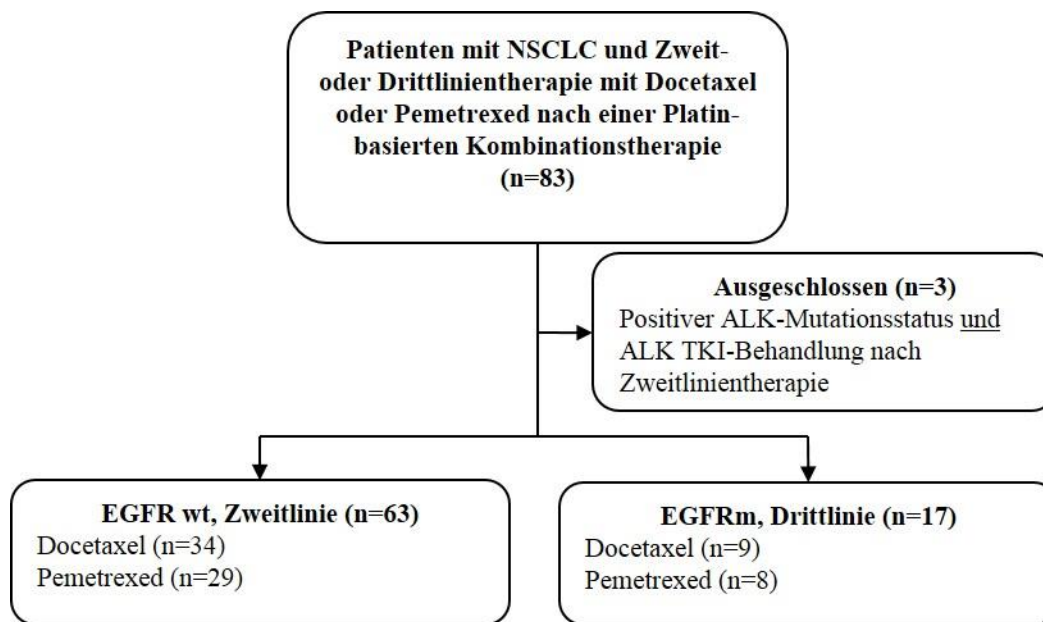


Abbildung 4-40: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Shukuya et al. 2015

Tabelle 4-162: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Tseng et al. 2014 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>In den letzten Jahrzehnten fokussierten sich viele Studien auf eine individualisierte Therapie des NSCLC. Die Ergebnisse der histologischen sowie auch molekulargenetischen Subtypisierung dienen als prädiktive Faktoren für die Behandlung des NSCLC. Die Behandlung mit einem EGFR TKI in der Erstlinie bei Patienten mit NSCLC, die eine EGFR-Mutation aufweisen, erzielt signifikant höhere Ansprechraten und ein verlängertes progressionsfreies Überleben. Jedoch konnte keine Verbesserung im Gesamtüberleben gezeigt werden. Pemetrexed in Kombination mit Platin stellt eine Standardtherapie bei chemotherapienaiven Patienten mit einem Lungen-Adenokarzinom dar. Die Wirksamkeit dieser Behandlung konnte bis jetzt sowohl bei Patienten mit als auch ohne EGFR-Mutation bestätigt werden. Untersuchungen zur Wirksamkeit dieser Kombinationschemotherapie in der Zweitlinientherapie nach einer EGFR TKI-Behandlung bzw. nach dem Versagen einer EGFR TKI-Behandlungen liegen nicht vor.</p> <p>Der Mechanismus der Resistenzentwicklung gegenüber EGFR TKI ist komplex. Zudem wird vermutet, dass sich Krebszellen nach einer EGFR TKI-Behandlung anders verhalten können, als behandlungsnaiven Zellen. Zudem ist unklar, ob sich die Resistenz gegen einen EGFR TKI auf die nachfolgende Kombinationschemotherapie auswirkt.</p> <p>In der nachfolgend beschriebenen Studie werden die Auswirkungen einer EGFR TKI-Behandlung in der Erstlinie auf die Wirksamkeit einer nachfolgenden Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Platin in chemotherapienaiven NSCLC-Patienten, die eine EGFR-Mutation aufweisen, untersucht.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge und einer EGFR-Mutation 2. „Erstlinien“-behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Platin 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes inoperables Lungen-Adenokarzinom 4. Klinisch erfassbare Krankheit <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nur messbare Läsionen 2. Andere aktive Krebserkrankungen 3. Vorherige Chemotherapien 4. Unvollständige Datensätze 5. Gleichzeitige andere Behandlung, wie Strahlentherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Behandlungsarm A: Patienten, die einen EGFR TKI als Erstlinientherapie erhielten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Platin • <u>Erstlinientherapie</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gefitinib ○ Erlotinib ○ Afatinib <p><u>Behandlungsarm B: Patienten, die keinen EGFR TKI als Erstlinientherapie erhielten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed und Platin
5	Spezifisches Studienziel	Beurteilung des Einflusses einer vorangegangenen EGFR TKI-Therapie auf die Wirksamkeit der anschließenden Behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Platin bei chemotherapienaiven Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungen-Adenokarzinom und einer EGFR-Mutation
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p><u>Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) • Krankheitskontrollrate (DCR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Gesamtüberleben (OS) <p><u>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Tod jedweder Ursache
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Keine Angaben
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Keine Angaben
9	Verblindung	Nicht anwendbar
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Univariate Analysen, die klinische Charakteristika und die Behandlungsgeschichte verglichen, wurden mit Fishers Exaktem Test analysiert • Multivariate Analysen für ORR und DCR wurden mit multipler logistischer Regression berechnet, während PFS und OS durch Cox-Regressions-Proportions-Hazard-Modelle berechnet wurde • PFS und OS wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse berechnet • Unterschiede zwischen den Überlebenskurven wurden mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Log-Rank-Test bestimmt			
Ergebnisse					
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle			
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen Mai 2007 und Juni 2013 im Taichung Veterans General Hospital (Taiwan) und National Taiwan University Hospital behandelt wurden			
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Charakteristika	Gesamt (%) n=105	Ohne EGFR TKI-Behandlung (%) n=44	Mit EGFR TKI-Behandlung (%) n=61
Geschlecht, Anzahl (%)					
		Weiblich	59 (56,2)	23 (52,3)	36 (59,0)
		Männlich	46 (43,8)	21 (47,7)	25 (41,0)
		Mittleres Alter, Jahre (± SD)	59,0 ± 11,6	61,6 ± 11,9	57,2 ± 11,2
ECOG Performance Status, Anzahl (%)					
		0	36 (34,3)	11 (25,0)	25 (41,0)
		1	54 (51,4)	27 (61,4)	27 (44,3)
		2	14 (13,3)	6 (13,6)	8 (13,1)
		3	1 (1,0)	0	1 (1,6)
Erkrankungsstadium, Anzahl (%)					
		IIIB	2 (1,9)	2 (4,5)	0
		IV	103 (98,1)	42 (95,5)	61 (100)
Raucherstatus, Anzahl (%)					
		Nichtraucher	80 (76,2)	32 (72,7)	48 (78,7)
		Ehemaliger oder gegenwärtiger Raucher	25 (23,8)	12 (27,3)	80 (21,3)
EGFR-Mutationsstatus, Anzahl (%)					
		Exon 19 Deletion	55 (52,4)	21 (47,7)	34 (55,7)
		Exon 21 L858R	40 (38,1)	19 (43,2)	21 (47,7)
		andere	10 (9,5)	4 (9,1)	6 (13,6)
Platin-Behandlung, Anzahl (%)					
		Cisplatin	86 (81,9)	36 (81,8)	50 (82,0)
		Carboplatin	19 (18,1)	8 (18,2)	11 (18,0)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es gibt keine signifikanten Unterschiede in den <i>Baseline</i> -Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich die Patienten, die zuvor keine EGFR TKI-Behandlung erhalten hatten, waren älter als die Patienten, die zuvor eine EGFR-TKI-Behandlung erhielten (61,6 Jahre vs. 57,2 Jahre).			
a: Nach TREND 2004					
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Tseng et al. 2014 (16)					

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

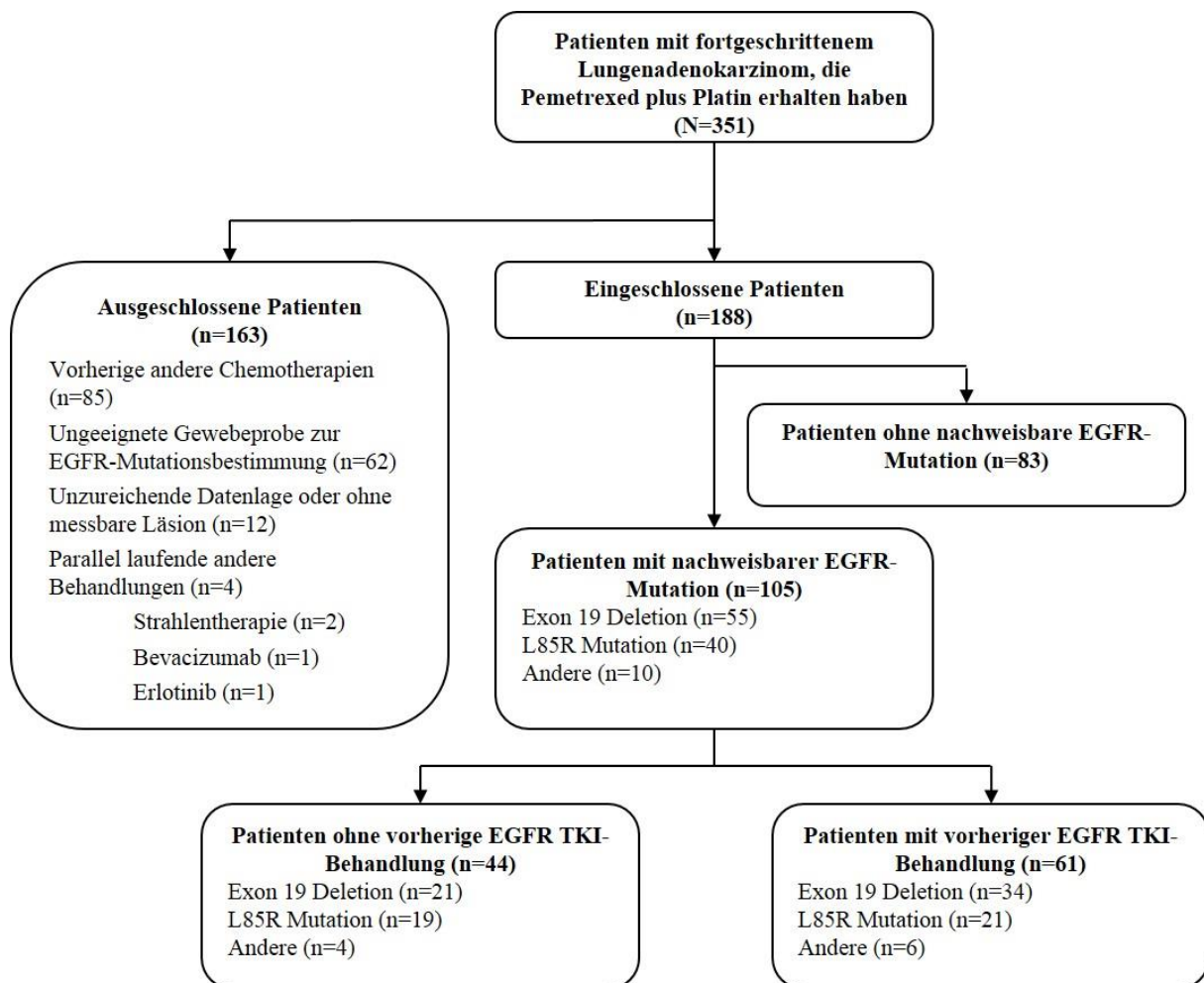


Abbildung 4-41: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Tseng et al. 2014

Tabelle 4-163: Studiendesign und -methodik der retrospektiven Studie von Wu et al. 2010 nach TREND.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	<p>Die Behandlung mit Gefitinib wird erfolgreich für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC eingesetzt. Zudem zeigte sich Gefitinib wirksam bei Patienten mit vorhergehender Chemotherapie. So konnte eine Verbesserung der Tumorreduktion und Lebensqualität in jüngsten Studien gezeigt werden. Nach dem Therapieversagen von Gefitinib in der Erstlinientherapie ist unklar, welche Zweitlinientherapie die Wirksamkeitszielkriterien verbessern kann.</p> <p>Unter den Behandlungsoptionen finden sich platinhaltige Kombinationschemotherapien, platinfreie Kombinationschemotherapien, Erlotinib und andere EGFR TKI.</p> <p>Die nachfolgend beschriebene Studie untersucht den Einfluss der Wahl der Zweitlinientherapie auf die Zielkriterien in der Behandlung von Patienten mit NSCLC nach dem Versagen einer Gefitinib-Erstlinientherapie. Zudem wurde der Effekt des EGFR-Mutationsstatus auf die Zweitlinientherapie untersucht.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit einem NSCLC Erkrankungsstadium IIIb oder IV 2. Erstlinienbehandlung mit Gefitinib 3. Versagen der Gefitinib-Erstlinientherapie <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnahme an laufenden, prospektiven klinischen Studien
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Alle Patienten</u> (Patienten, die einen EGFR TKI als Erstlinientherapie und mindestens eine Folgentherapie erhielten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Erstlinie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gefitinib (250 mg/Tag) • <u>Zweitlinie:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erlotinib (150 mg/Tag) ○ Gemcitabin und Platin ○ Taxane ○ Taxane und Platin ○ Vinorelbin ○ Vinorelbin und Platin
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung des Einflusses verschiedener Zweitlinientherapien auf die Zielkriterien nach Versagen einer Gefitinib-Behandlung bei Patienten mit NSCLC. Untersuchung des Effekts des EGFR-Mutationsstatus auf die Zweitlinientherapie.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Es wurde keine Einteilung in primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte vorgenommen.</p> <p><u>Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression ○ Stabile Erkrankung ○ Vollständiges Ansprechen (CR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Partielles Ansprechen (PR) • Krankheitskontrolle (DCR) • Gesamtüberleben (OS) • EGFR-Mutationsstatus <p><u>Definitionen der untersuchten Zielkriterien, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ansprechen</i>: Datenerhebung mittels Computertomographien des Brustraumes (inklusive Leber und Nebennieren); Beurteilung radiologischer Aufnahmen unter Verwendung der RECIST-Kriterien • <i>DCR</i>: Operationalisiert durch die Erfassung von CR, PR und stabile Erkrankung • <i>OS</i>: Definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Tod • <i>PFS</i>: Definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und objektivem oder klinischem Auftreten einer Progression • <i>Progression</i>: Datenerhebung durch Computertomographien des Brustraumes (inklusive Leber und Nebennieren) • <i>EGFR-Mutationsstatus</i>: Retrospektive Erhebung aus Lungenkrebsproben, Biopsien und Pleuraergüssen mit standardisierten Methoden.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Nicht anwendbar.
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Die zeitliche Abstimmung und Reihenfolge der verschiedenen Chemotherapien wurden nach Maßgabe des Arztes verabreicht.
9	Verblindung	Nicht anwendbar.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung kategorischer Variablen mit χ^2-Test; Bei einer Stichprobengröße (<5) Verwendung von Fischers Exaktem Test • Students-t-Test zum Vergleich von zwei kontinuierlichen Variablen • Mehrfache logistische Regressionsanalyse für multivariante Analysen • Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung von PFS und OS • Verwendung des Log-Rank-Tests für den Vergleich der kumulativen Überlebensraten
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und den Zeitraum Nachbeobachtung	Retrospektiver Einschluss von Patienten, die zwischen Januar 2004 und Juli 2008 im National Taiwan University Hospital behandelt wurden				
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)	Charakteristika	Gesamt n=195	Patienten mit EGFR-Mutation n=61	Patienten wild-typ EGFR n=34	
		Geschlecht , Anzahl				
		Weiblich	143	46	24	
		Männlich	52	15	10	
		Mittleres Alter , Jahre	64,2	66,4	65,5	
		Raucherstatus¹ , Anzahl				
		Niemals geraucht	166	53	29	
		Raucher	29	8	5	
		Histologie/Pathologie , Anzahl				
		Adenokarzinom	193	61	32	
		andere	2	0	2	
		Erkrankungsstadium² , Anzahl				
		IIIb	33	11	8	
		IV	162	50	26	
¹ Als niemals geraucht, werden Patienten bezeichnet, die weniger als 100 Zigaretten in ihrem Leben geraucht haben.						
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Keine Angaben				
a: Nach TREND 2004						
b: Die Angaben beruhen auf der Vollpublikation von Wu et al. 2010 (17)						

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

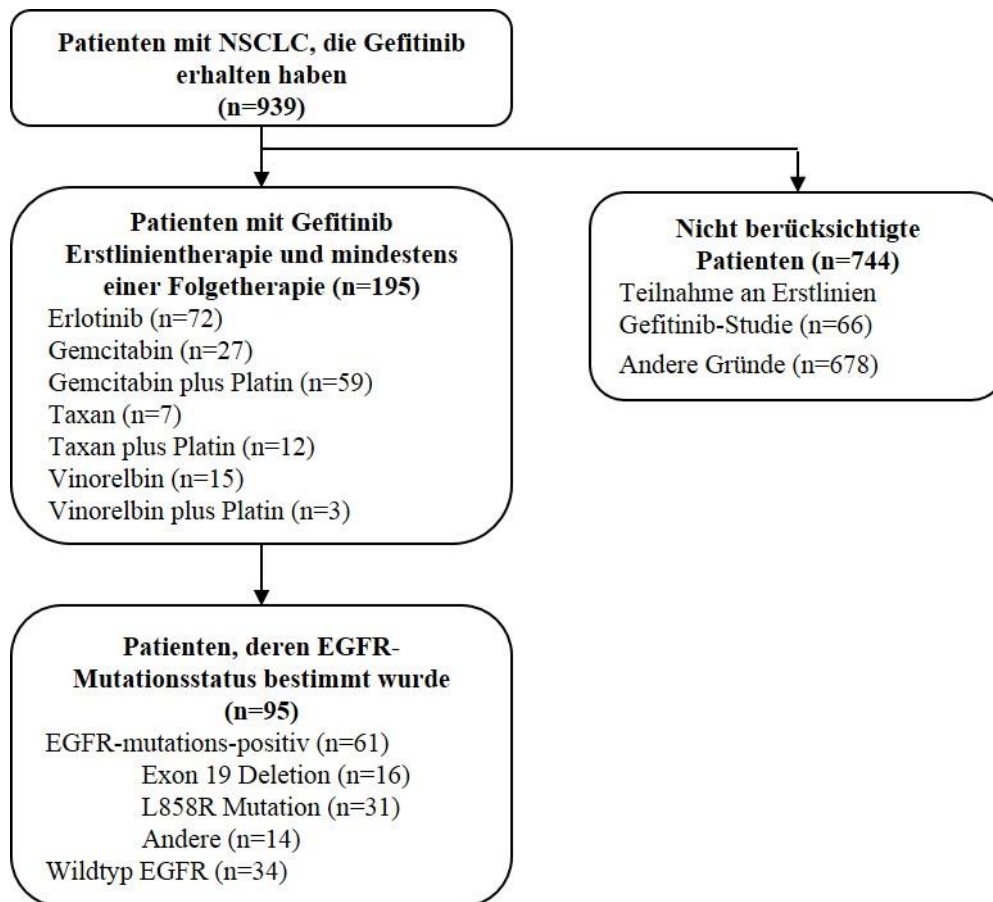


Abbildung 4-42: Patientenfluss der retrospektiven Beobachtungsstudie von Wu et al. 2010

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 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5160C0001 (Phase II Extensionsteil; AURAex)

Studie: D5160C0001 (AURAex)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 2) vom 07.09.2015 (44)	A
Studienprotokoll (64)	B
Statistischer Analyseplan (62)	C

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

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2.

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

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.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:

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

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

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

A, B, C

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

A, B, C

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

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

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Primäranalyse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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

ja 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:

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D5160C0002 (AURA2)

Studie: D5160C0002 (AURA2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 2) vom 08.09.2015 (43)	A
Studienprotokoll (65)	B
Statistischer Analyseplan (63)	C

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

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2.

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

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.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:

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

A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

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

A, B, C

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

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Primäranalyse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

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

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

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

ja 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:

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D791LC00001 (IMPRESS)

Studie: D791LC00001 (IMPRESS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 1) vom 18.11.2014 (35)	A
Studienprotokoll (33)	B
Statistischer Analyseplan (34)	C
Soria et al. 2015 (15)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende, doppel-blinde Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

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

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die IMPRESS-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Interventionsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat erzeugt worden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Person waren verblindet. Beim Vergleich der Studiendokumente fanden sich keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte.

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

A, B, C, D

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

Der Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben kann nicht abschließend bewertet werden.

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

Begründung für die Einstufung:

A, B; C, D

Der Endpunkt Gesamtüberleben kann objektiv erhoben werden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Eine abschließende Beurteilung des Einflusses von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben ist nicht möglich. Ansonsten finden sich jedoch keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B, C, D

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

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

A, B, C, D

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

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B, C, D

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation 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, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Der Patient war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhte auf den Angaben in Patientenfragebögen, die von den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Patienten ausgefüllt wurden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Evaluable-for-QoL-Population. Diese entsprach 95,5% der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Der Patient war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung Unerwünschter Ereignisse erfolgte verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Safety Analysis Set. Dieses entsprach 99,6% der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Goldberg et al. 2013

Studie: Goldberg et al. 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Goldberg et al. 2013 (11)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

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

A

Begründung: Die Gruppen sind im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika).

Es fand eine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt. Unterschiedliche Analyseansätze berücksichtigten:

- 1) klinisch relevante Einflussgrößen:
 - Chemotherapie-Regime,
 - Zeit unter initialer EGFR TKI-Behandlung
- 2) potenzielle Einflussgrößen:
 - Geschlecht,
 - Ethnie,
 - Raucherstatus,
 - EGFR-Mutationssubtyp,
 - Performance Status und initialer TKI vor Krankheitsprogression

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Die Beurteilung der radiologischen Informationen erfolgte durch einen verblindeten Radiologen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Die Beurteilung der radiologischen Informationen erfolgte durch einen verblindeten Radiologen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Die Beurteilung der radiologischen Informationen erfolgte durch einen verblindeten Radiologen.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Halmos et al. 2015

Studie: Halmos et al. 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Halmos et al. 2015 (12)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte vergleichende Interventionsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A

Aus der Vollpublikation gehen keine Angaben dazu hervor.

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

Aus der Vollpublikation gehen keine Angaben dazu hervor.

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

Aus der Vollpublikation gehen keine eindeutigen Angaben dazu hervor. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten nicht verblindet waren.

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

A

Aus der Vollpublikation gehen keine eindeutigen Angaben dazu hervor. Es wird davon ausgegangen, dass der Prüfarzt nicht verblindet war.

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

A

Begründung: Da es sich um eine Studie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

A

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch eingestuft, da zu wesentlichen Aspekten im Zusammenhang mit der Randomisierung und Verblindung keine Angaben vorliegen.

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

A

Begründung: Hierzu liegen keine Angaben vor.

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

A

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

A

Begründung: Da es sich um eine Studie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

A

Es liegen keine Angaben zur Verblindung des Endpunkterhebers vor. Ferner kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden. Aus diesen Gründen muss mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial gerechnet werden.

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mariano et al. 2014

Studie: Mariano et al. 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Mariano et al. 2014 (12)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

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

A

Begründung: Nicht zutreffend, da keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen vorliegen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Masuda et al. 2015

Studie: Masuda et al. 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Masuda et al. 2015 (13)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

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

A

Begründung: Nicht zutreffend, da keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen vorliegen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Park et al. 2015

Studie: Park et al. 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Park et al. 2015 (45)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

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

A

Begründung: Die Gruppen sind im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika). Statistisch signifikante Unterschiede traten bezüglich des Alters und des Geschlechts auf.
Es fand keine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shukuya et al. 2015

Studie: Shukuya et al. 2015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Shukuya et al. 2015 (14)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

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

A

Begründung: Die Gruppen sind im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen nur bedingt vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika). Es wurden zwischen den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Geschlecht, Raucherstatus und Stadium vor Behandlung festgestellt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Tseng et al. 2014

Studie: Tseng et al. 2014

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Tseng et al. 2014 (16)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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 unklar nein

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

A

Begründung: Die Gruppen sind im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika).
Es fand keine adäquate statistische Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen statt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wu et al. 2010

Studie: Wu et al. 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Wu et al. 2010 (17)	A

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

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 unklar nein

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

A

Begründung: Nicht zutreffend, da keine unterschiedlichen Behandlungsgruppen vorliegen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie.

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

A

Begründung: Da es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikation herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LUX-Lung 1

Studie: LUX-Lung 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Miller et al. 2012 (37)	A
Publikation Hirsh et al. 2013 (36)	B

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

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde, vergleichende Interventionsstudie.

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

Die Randomisierungssequenz wurde von einem Sponsor-unabhängigen Team unter Verwendung eines validierten Computersystems durchgeführt. Die Randomisierung war hinsichtlich des Geschlechtes und des Performance Status zu Behandlungsbeginn stratifiziert.

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

Patienten, Prüfarzt und Sponsor waren hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet.**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

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Begründung: Da es sich um eine Studie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat von einem unabhängigen Team unter Verwendung einer validierten Computersoftware durchgeführt. Der gesamte Randomisierungs- und Gruppenzuteilungsprozess ist plausibel und transparent beschrieben. Die Patienten, Prüferärzte und weitere Personen waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung kann abschließend nicht beurteilt werden. Es finden sich jedoch in beiden Vollpublikationen keine Anzeichen dafür. Ferner konnten keine weiteren potenziell verzerrenden Aspekte identifiziert werden.

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

A, B

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

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

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A

Begründung: Da es sich um eine Studie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

ja nein

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

A

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Der Endpunkterheber war verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Ferner konnten keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte identifiziert werden.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

A, B

Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

A, B

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

A, B

Begründung: Da es sich um eine Studie Dritter handelt, und zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials lediglich die Angaben der Vollpublikationen herangezogen werden können, konnte die ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden.

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

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

A, B

Der Endpunkterheber war verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population. Ferner konnten keine sonstigen potenziell verzerrenden Aspekte identifiziert werden.

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
