

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Osimertinib (TAGRISSO®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 4 B

*Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer  
positiven T790M-Mutation des EGFR  
„Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.03.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	43
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	49
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	52
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	58
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	60
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	61
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	61

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	61
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	61
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	62
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	64
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	64
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	65
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	66
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	66
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	67
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	67
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	68
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	72
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	73
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	75
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	75
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	86
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.1	Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie – weitere Untersuchungen .....	87
4.3.2.3.3.2	Bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen .....	89
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	103
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	103
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	105
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	105
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	107
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	111
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	111
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	111
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	111
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	112
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	113
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	114
4.7	Referenzliste.....	114

<b>Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>120</b>
<b>Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>128</b>
<b>Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>131</b>
<b>Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>133</b>
<b>Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>142</b>
<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>153</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation .....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung .....	25
Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studie des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	62
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	62
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	63
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	63
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	65

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	66
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-27: Studienpool – Weitere Untersuchungen .....	75
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie.....	76
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen .....	78
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Demografie und Patientencharakteristika zur Baseline für Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte .....	79
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Demografie und Patientencharakteristika zur Baseline für die Zielpopulation .....	80
Tabelle 4-32: Übersicht der präsentierten Endpunkte für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation .....	85
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen..	87
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie – weitere Untersuchungen.....	88
Tabelle 4-37: Operationalisierung der Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	89
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	90
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes PFS – weitere Untersuchungen.....	92
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen .....	92
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen .....	93
Tabelle 4-43: Erhebungen zur Progression für <i>de novo</i> T790M-mutations-positive Patienten .....	93
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	95

Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-46: Behandlungsdauer unter Osimertinib Therapie – weitere Untersuchungen .....	96
Tabelle 4-47: Behandlungsdauer für <i>de novo</i> T790M-mutations-positive Patienten .....	97
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE Kategorien – weitere Untersuchungen .....	97
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: Anzahl von UE und Schweregrade für die Zielpopulation – weitere Untersuchungen .....	98
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ bei Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte – weitere Untersuchungen .....	98
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ bei Patienten der Zielpopulation – weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-52: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für die AURA-Studie 80 mg Erstlinien-Kohorte und <i>de novo</i> T790M-mutations-positive Patienten, LUX-Lung 3 Studie, EURTAC-Studie, IPASS-Studie .....	109
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	111
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase I, Dosisexpansion) nach Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) .....	142
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA (D5160C00001, Phase I Component).....	154

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Osimertinib .....	51
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	60
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Abbildung 4-5: Design der AURA-Studie (D5160C00001, Ph I) .....	83
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte (Datenschnitt 01.08.2015, Analyse-Set: Evaluable for Response Set, Quelle: (28) .....	94
Abbildung 4-7: AURA-Studie Phase I (D5160C00001) Dosiseskaltions-Teil .....	151
Abbildung 4-8: AURA-Studie Phase I (D5160C00001) Dosisexpansions-Teil .....	152

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L Kohorte	Erstlinienkohorte
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ROS1	c-ROS Oncogene 1
BICR	Blinded Independent Central Reviews
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care (supportive Behandlungsmaßnahmen)
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
SAG	Scientific Advisory Group, Wissenschaftliche Beratungsgruppe
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP2C8	Cytochrom P450 2C8
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCO	Data cut-off (Datenschnitt)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
eCRF	elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
FSH	Follikelstimulierendes Hormon

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ITT	Intention-to-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
max.	maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min.	minimal
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
N/A	not applicable, nicht angegeben
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	per os
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
Ph	Phase
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Ergebnisse)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PS	Performance Status
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable Disease (Stabiler Erkrankungszustand)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TL	Target Lesion (Zielläsion)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Großbritannien)
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze der Norm)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
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 Ansprechraten 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). Neben dieser erworbenen Resistenzmutation kann eine T790M-Mutation bereits bei Patienten vorliegen, die noch keine Therapie mit einem EGFR TKI erhalten haben. In einer retrospektiven Analyse von Yu et al. (2014) wurde bei 2% aller EGFR-mutierten Lungenkarzinome eine *de novo* T790M-Mutation detektiert (11). Neben den bisher verfügbaren EGFR TKI-Therapien, die aufgrund der Annahmen über den Wirkmechanismus bei einer bereits vorliegenden T790M-Mutation kein andauerndes Ansprechen zeigen, stehen lediglich verschiedene platinbasierte Chemotherapie-kombinationen mit geringen Ansprechraten und teilweise schweren Nebenwirkungen wie hämatologischen Zytopenien, gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen, Appetitlosigkeit), dermatologischen Veränderungen (Rötung, allergischer Hautausschlag, Urtikaria) oder peripheren Neuropathien (12-22) zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung. Therapieempfehlungen für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation werden in den relevanten Leitlinien nicht getroffen.

## Fragestellung

In diesem Modul werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und einer positiven *de novo* T790M-Mutation des EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor), die zuvor keine Therapie mit einem EGFR Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) erhalten haben (TKI-naive Patienten), dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt auf der Grundlage des molekularen Wirkmechanismus bei Vorliegen einer T790M-Mutation und auf Basis aktueller klinischer Evidenz aus den Zulassungsunterlagen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie
- Morbidität
  - Bestes Gesamtansprechen (BOR) und objektive Ansprechrate (ORR)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbrüche aufgrund UE
  - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)  $\geq$  Grad 3
  - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)  $\geq$  Grad 3 und einer von  $\geq 5\%$
  - UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$

## Datenquellen

Zur Erfassung der aktuellen klinischen Evidenz im Hinblick auf die Behandlung von EGFR TKI-naiven Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR 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 wurde die pivotale Zulassungsstudie AURA-Studie (D5160C0001) identifiziert. Es ist eine einarmige multizentrische offene Interventionsstudie der Phase I/II, die erstmalig klinisch die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC untersucht. Die AURA-Studie umfasst insgesamt drei Teile: Phase I mit Dosisescalation (N=31) und Dosisexpansion (N=252) sowie Phase II mit Dosisextension (N=201). Letztere wird in Modul 4A zur Bewertung von Osimertinib für TKI-vorbehandelte Patienten herangezogen. Im Phase I-Teil der Studie wurden die Patienten mit Osimertinib überwiegend als Kapseln in verschiedenen Kohorten mit Dosen von 20 mg bis 240 mg behandelt.

Da für dieses Modul ausschließlich TKI-naive Patienten relevant sind, beschränkt sich die nachfolgende Darstellung auf diejenige Dosisexpansions-Kohorte aus Phase I der AURA-Studie, in der nicht vorbehandelte Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation zulassungskonform 80 mg Osimertinib täglich als Erstlinientherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Diese Kohorte wird in diesem Modul nachfolgend als 80 mg-Erstlinienkohorte bezeichnet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden aus dieser Kohorte nur diejenigen Patienten als Zielpopulation herangezogen, bei denen eine positive T790M-Mutation, mit einem Aminosäureaustausch von Threonin zu Methionin an Position 790 des EGFR-Proteins, nachgewiesen wurde. Es handelt sich dabei um vier Patienten, bei denen eine bestätigte *de novo* T790M-Mutation vorlag, und diese Population wird nachfolgend im Modul als Zielpopulation bezeichnet.

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

Die Recherchen zum Arzneimittel Osimertinib besaßen keine Einschränkung bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Es wurde eine breite Suche mit dem Arzneimittel im zugelassenen Indikationsgebiet mit Einschränkungen bezüglich des Studientyps durchgeführt, die sich danach richteten, ob ausschließlich RCT oder weitere Untersuchungen eingeschlossen wurden. Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Osimertinib sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Als Ergebnis dieser Recherchen werden alle Studien mit Osimertinib im zugelassenen Anwendungsgebiet in einem anschließenden Schritt hinsichtlich der beiden Teilpopulationen geprüft und entsprechend als relevante Evidenz herangezogen:

- a) Nicht vorbehandelte Patienten mit *de novo* T790M-Mutation
- b) Mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten und *de novo* T790M-Mutation

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie basiert auf dem TREND-Statement für nicht randomisierte Studien (23).

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der nicht randomisierten Studie 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 Tumoransprechen unter einer Osimertinib-Therapie als deutlich überlegen und somit klinisch bedeutsam ein (24). 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.

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 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 (25). Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Osimertinib liegen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit keine Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Die beiden einarmigen Studien AURA (D5160C00001, Phase I/II) und AURA2 (D5160C00002, Phase II) bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib. Für diesen Fall sieht § 5 Abs. 3 AM-NutzenV vor, dass Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind (25).

Die vorgelegten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung von TKI-naiven Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation und fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC beruhen daher auf deskriptiven Daten von vier Patienten sowie unterstützend mit Daten der 80 mg Erstlinienkohorte aus der Phase I der AURA-Studie. Diese limitierte Datenlage ermöglicht keine Vergleiche und wird als vorläufig angesehen. Die Nutzenbewertung erfolgt damit auf Basis der Zulassungsunterlagen für die Zielpopulation. Darüber hinaus werden entsprechend der Rationale im EPAR eine Gegenüberstellung zur Wirksamkeit von EGFR TKI- und Chemotherapie-Behandlungen in diesem Indikationsgebiet sowie die molekulare Rationale beschrieben.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen einer konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie (FLAURA (D5160C00007)) untersucht (26). Der primäre Endpunkt der FLAURA-Studie ist progressionsfreies Überleben. Gesamtüberleben und weitere patientenrelevante Endpunkte werden als sekundäre Endpunkte erhoben. Der T790M-Status der Patienten wird im Rahmen der Studie untersucht, und eine Auswertung nach Subgruppen für T790M-mutations-positive und T790M-mutations-negative Patienten ist im Protokoll definiert. Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz von Patienten mit einer positiven *de novo* T790M-Mutation wäre die Durchführung einer separaten Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation, extrem schwierig und langandauernd (24).

Die vorgelegten Ergebnisse können trotz der sehr kleinen Patientenzahl als valide angesehen werden. Vor dem Hintergrund der besonders niedrigen Prävalenz von *de novo* EGFR T790M-Mutationen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC und der Tatsache, dass die hier präsentierten Ergebnisse die einzigen verfügbaren Daten für diese spezielle Patientenpopulation darstellen, kann die Ergebnissicherheit der Evidenz maximal als Anhaltspunkt betrachtet werden.

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

Die Patientenpopulation in der identifizierten Studie entspricht der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten Teilpopulation a) (27). Es werden hier Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation, die zuvor noch keine Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Krankheitsstadium erhalten haben, beschrieben. Für Patienten der Teilpopulation b) mit vorangegangener platinbasierter Kombinationschemotherapie und *de novo* T790M-Mutation liegen keine Daten aus klinischen Studien vor.

In die 80 mg-Erstlinienkohorte wurden 30 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations-positiven NSCLC eingeschlossen. Vier Patienten innerhalb der 80 mg-Erstlinienkohorte hatten eine *de novo* T790M-Mutation. Die Daten werden jeweils für die gesamte 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation präsentiert.

Die vorliegenden Daten basieren auf zwei Datenschnitten. Im Studienbericht für die Phase I der AURA-Studie werden die Ergebnisse mit Datenschnitt vom 01. Mai 2015 beschrieben. Für einzelne Endpunkte der 80 mg-Erstlinienkohorte liegen zusätzliche Auswertungen zum Datenschnitt vom 01. August 2015 vor. Im Modul werden nach Möglichkeit die aktuellsten Ergebnisse präsentiert und die Datenschnitte werden jeweils kenntlich gemacht.

#### *Demografie und Patientencharakteristika zur Baseline*

Die Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte und der Zielpopulation hatten ähnliche Patientencharakteristika. Die Patienten waren im Median 62,5 Jahre alt. 76,6 % waren Asiaten und 20,0% waren weiß. 63,3% Patienten haben nie geraucht, 33,3% waren ehemalige Raucher und einer war Raucher. Fast alle Patienten hatten ein Adenokarzinom (96,7%) sowie ein metastasiertes Krankheitsstadium (93,3%). Die Patienten hatten einen guten Allgemeinzustand 60% Performance Status 0 und 40% Performance Status 1. Die Mehrheit der Patienten war T790M-mutations-negativ (21 Patienten), vier Patienten waren *de novo* T790M-mutations-positiv, und bei fünf Patienten war der T790M-Mutationsstatus unbekannt. Alle Patienten hatten keine vorherige Therapie, weder mit einem TKI noch mit einer Chemotherapie, für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende Stadium erhalten (Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31).

Die vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit werden deskriptiv für die zwei Patientenpopulationen dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ergebnisse für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation

Endpunkt	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup> N=30	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup> N=4
<b>Mortalität</b>		
Anzahl Patienten mit UE mit Ausgang Tod N (%)	0	0
Anzahl Patienten mit RECIST Progress N (%)	12 (40,0)	1 (25,0)
Lebend und progressionsfrei N (%)	15 (50,0)	0
Studie beendet <sup>3</sup> N (%)	3 (10,0)	0
<b>Morbidität</b>		
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>		
Anzahl Patienten mit CR N (%)	0	0
Anzahl Patienten mit PR N (%)	20 (66,7)	4 (100,0)
Anzahl Patienten mit SD $\geq$ 6 Wochen N (%)	8 (26,7)	0
Anzahl Patienten mit PD N (%)	2 (6,7)	0
<i>Objektive Ansprechrate</i> N (%) (95% KI)	20 (66,7) (47,2; 82,7)	4 (100,0) (NC; NC)
<i>Progressionsfreies Überleben</i>		
Gesamtzahl Ereignisse	12 (40,0)	1 (25,0)
25-Perzentil (Monate)	12,2	13,71
Median (95% KI)	NC (12,3; NC)	NC (NC; NC)
75-Perzentil (Monate)	NC	NC
Anteil progressionsfreier Patienten (%)		
nach 3 Monaten (95%-KI)	89,9 (71,8; 96,6)	100,0 (NC; NC)
nach 6 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (NC; NC)
nach 9 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (NC; NC)
nach 12 Monaten (95%-KI)	75,1 (54,5; 87,3)	50,0 (NC; NC)
<b>Sicherheit</b>		
Unerwünschte Ereignisse N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
Schwerwiegende Ereignisse N (%)	9 (30,0)	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten N (%)	4 (13,3)	0
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq$ 3 N (%)	11 (36,7)	1 (25,0)

Endpunkt	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup> N=30	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup> N=4
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq 3$ und $\geq 5\%$ Häufigkeit N (%)	Neutropenie: 2 (6,7)	0
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit <sup>4</sup>	<i>Diarrhö, Hautausschlag, trockene Haut, Stomatitis, Nagelbettentzündung, Fatigue, Juckreiz, verminderter Appetit, Thrombozytopenie, Übelkeit, Verstopfung, Anämie, Husten, Mundulzeration, Schlafstörung, Unterleibsschmerzen, akneähnliche Dermatitis, Erbrechen, Fieber, grippeähnliche Symptome, Muskelkrämpfe, Muskel-Skelett-Brustschmerzen, Infektion der oberen Atemwege, Abnahme der Blutplättchenzahl, Gastritis, Gewichtsreduktion, Hämoptyse, Hautfissuren, Akne, Augentrockenheit, Bindehautentzündung, Epistaxis, Hämorrhoiden, Hand-Fuß-Syndrom, Harnwegsinfektion, Kopfschmerzen, Leukopenie, Lungenembolie, mukosale Entzündung, Neutropenie, Oropharyngealschmerz, Pneumonitis, verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen</i>	<i>Diarrhö, trockene Haut, Verstopfung, verminderter Appetit, Augentrockenheit, Epistaxis, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber, Hautausschlag, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dehydration, Abnahme der Blutplättchenanzahl, Durst, Dysgeusie, Gewichtsreduktion, Grippe, grippeähnliche Symptome, Hämorrhoiden, Harnwegsinfektion, Hautfissuren, Husten, Hypertension, Juckreiz, kognitive Erkrankung, lokale Infektion, mukosale Entzündung, Mundtrockenheit, Mundulzeration, Muskelkrämpfe, Nachtschweiß, Neuralgie, Orale Candidiasis, Oropharyngealschmerz, Parästhesie, Periorbitales Ödem, Pneumonitis, Postlaminektomie-Syndrom, Schlaflosigkeit, Schwerhörigkeit, Schwindel, Sehbehinderung, Sinustachykardie, Stomatitis, Schüttelfrost, Zahnschmerzen</i>

1L: Erstlinienkohorte, N: Anzahl, UE: unerwünschtes Ereignis, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen), PR: Partial Response (partielles Ansprechen), PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression), SD: Stable Disease (Stabiler Erkrankungszustand), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, KI: Konfidenzintervall, NC: Nicht berechenbar,

<sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Quellen: (28)

<sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Quellen: (29, 30)

<sup>3</sup> Einwilligung zur Studie entzogen 2 Patienten, Studie abgebrochen 1 Patient

<sup>4</sup> In der Zielpopulation sind in dieser UE-Kategorie alle berichteten UE aufgeführt, da ein Patient 25% entspricht.

### Mortalität

#### Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie

Das Versterben ist unmittelbar patientenrelevant (31). Durch die eindeutige und objektive Definition und die Messbarkeit des Versterbens ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung per se gegeben.

Im Beobachtungszeitraum der Studie, definiert ab Einschluss des ersten Patienten am 17.12.2013 in die Erstlinienkohorte bis zum Datenschnitt 01.08.2015, ist in der 80 mg-Erstlinienkohorte inklusive der Zielpopulation (*de novo* T790M-mutations-positiv, TKI-naiv) kein Patient verstorben. Ein unerwünschtes Ereignis mit Ausgang Tod oder Versterben als Progressionsereignis wurde nicht berichtet. Eine systematische Nachbeobachtung der Patienten nach einer bestätigten Progression hinsichtlich des Gesamtüberlebens erfolgte in der Phase I der AURA-Studie nicht.

### ***Morbidität***

#### *Bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrates*

Die EMA schlägt die Messung der objektiven Ansprechrates als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC vor (32). Die objektive Ansprechrates ist definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen als bestes Gesamtansprechen ein partielles und vollständiges Ansprechen des Tumors erreicht wurde. Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrates und der Krankheitskontrollrates 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 Cello und Kollegen 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 (33).

Die objektive Ansprechrates war in der AURA-Studie Phase I ein primäres Studienziel. In der 80 mg-Erstlinienkohorte wurde eine Tumoransprechrates von 66,7% (95%-KI: 47,2; 82,7) zum Datenschnitt 01.08.2015 beobachtet. Ein vollständiges Ansprechen wurde für keinen und ein partielles Ansprechen für 20 Patienten berichtet. Acht Patienten (26,7%) hatten eine Krankheitsstabilisierung als bestes Gesamtansprechen und zwei (6,7%) einen Krankheitsprogress. Für alle vier Patienten in der Zielpopulation wurde als bestes Gesamtansprechen jeweils ein partielles Ansprechen beobachtet (Datenschnitt 01.05.2015).

#### *Progressionsfreies Überleben*

Die European Medicines Agency (EMA) akzeptiert als primäre Endpunkte in onkologischen Studien Heilungsrates, 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 (32, 34). 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 (35). Bei Patienten mit NSCLC ist eine Tumorprogression

bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (36-38). Auch die IPASS-Studie zeigte, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression unter anderem mit einer verzögerten Verschlechterung der Krankheitssymptome einhergeht (39, 40).

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte zum Datenschnitt 01.08.2015 für die 80 mg-Erstlinienkohorte aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht ermittelt werden. Für zwölf Patienten (40%) wurde ein Progressionsereignis dokumentiert, 15 Patienten (50%) waren ohne Progress. Nach 3 Monaten waren 89,9% und nach 9 Monaten 83,0% der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib progressionsfrei. In der Zielpopulation mit *de novo* T790M-Mutation hatte bis zum Datenschnitt 01.05.2015 ein Patient einen Progress erlitten, der nach 13,71 Monaten Osimertinib-Therapie bestätigt wurde. Drei Patienten waren seit ca. 11 bis 14 Monaten ohne Krankheitsprogress.

### **Sicherheit**

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) (41, 42) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE 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 (43).

Zum Datenschnitt am 01.08.2015 betrug die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib in der 80 mg-Erstlinienkohorte 15,7 Monate (Min: 0,5 Monate, Max: 19,5 Monate). In der Zielpopulation betrug die mediane Behandlungsdauer unter Osimertinib 13,1 Monate zum Datenschnitt 01.05.2015 (Min 11,3 Monate, Max: 15,6 Monate).

### **Unerwünschte Ereignisse**

Für alle Patienten in beiden Gruppen wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Das Auftreten von UE bei allen oder fast allen Patienten wird in onkologischen Studien insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht, dass es sich um schwer erkrankte Patienten handelt. In der 80 mg-Erstlinienkohorte hatten neun Patienten (30%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und vier Patienten (13,3%) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Osimertinib-Therapie führte. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei elf Patienten (36,7%) auf. Neutropenie wurde als einziges schweres UE auf Preferred Term Ebene mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  bei zwei Patienten (6,7%) beobachtet. In der Zielpopulation wurden sowohl keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch keine unerwünschten Ereignisse mit

Therapieabbruch berichtet. Ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurde bei einem Patienten beobachtet. In beiden Patientengruppen gab es keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge.

Aufgrund der vorläufigen Datenlage zu unerwünschten Ereignissen für diese zwei sehr kleinen Patientenpopulationen, insbesondere für die *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten, werden ‚unerwünschte Ereignisse mit  $\geq 10\%$  Häufigkeit‘ gemeinsam beschrieben. Bei prozentualer Betrachtung so kleiner Fallzahlen resultiert eine hohe Anzahl von unerwünschten Ereignissen, und in der Zielpopulation werden somit alle beobachteten unerwünschten Ereignisse in dieser Kategorie aufgeführt, da ein Patient 25% entspricht.

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse betrafen Schleimhäute, Haut und Nägel. *Diarrhö* trat am häufigsten auf, in der 80 mg-Erstlinienkohorte bei 60% der Patienten und bei allen Patienten mit *de novo* T790M-Mutation. Weitere sehr häufige unerwünschte Ereignisse, die bei über 30% der Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und bei mehr als zwei Patienten mit *de novo* T790M-Mutation berichtet wurden, waren *Hautausschlag*, *trockene Haut* und *Nagelbettentzündungen*. Eine vollständige Übersicht der unerwünschten Ereignisse in dieser Kategorie bietet Tabelle 4-1.

Das vorläufige Sicherheitsprofil für die Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte stimmt mit dem Sicherheitsprofil überein, das in der deutlich größeren Patientenpopulation (N=411) der TKI-vorbehandelten T790M-mutations-positiven Patienten unter einer Osimertinib-Therapie mit 80 mg täglich in der Phase II der AURA-Studie (D5160C00001) und der AURA2-Studie (D5160C00002) beobachtet wurde (siehe Modul 4A).

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

#### **Zusatznutzen**

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Ansprechraten unter einer Osimertinib-Therapie besser sind als bei einer Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber TKI (Gefitinib, Erlotinib), sodass diese dementsprechend nicht mehr am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation ist (24).

Im EPAR wird ein einfacher Vergleich zur Wirksamkeit von Osimertinib gegenüber Chemotherapie geführt. Dazu wurde die LUX-Lung 3 Studie, die als aktuellste Studie Afatinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed in der Erstlinie bei Patienten mit EGFR-mutierten NSCLC untersucht, herangezogen. Die objektive Ansprechrate der Chemotherapie betrug in der LUX-Lung 3 Studie 23% mit einer medianen Ansprechdauer von 5,5 Monaten (44). Weiterhin wurden im EPAR die European Tarceva versus Chemotherapy (EURTAC)-Studie und die Iressa Pan-Asia Study (IPASS)-Studie

herangezogen. In der EURTAC-Studie, in der Erlotinib versus Cisplatin/Carboplatin in Kombination mit Docetaxel verglichen wurde, betrug die objektive Ansprechrates unter der Chemotherapie 15% (45), und in der IPASS-Studie, in der Gefitinib versus Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel untersucht wurde, wurde eine Ansprechrates von 47% (46) für die Chemotherapie berichtet (24).

Betrachtet man die in diesem Modul präsentierten Ergebnisse aus der AURA-Studie für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation gegenüber den im EPAR exemplarisch gewählten Erstlinien-Studien, die einen TKI versus Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC untersuchten, so zeigt sich, dass die vorläufigen Ergebnisse von Osimertinib in der Erstlinien-Therapie auf eine vergleichbare Wirksamkeit wie TKI und ein bessere Wirksamkeit als Chemotherapie hindeuten. Unter der TKI-Therapie wurde in den Studien eine objektive Ansprechrates zwischen 56 bis 71% erreicht und für die Chemotherapie eine Ansprechrates zwischen 15 bis 47% (44-46), für Osimertinib betrug die Ansprechrates 66% in der 80 mg-Erstlinienkohorte und von den Patienten mit *de novo* T790M-Mutation sprachen alle an. Nach 12 Monaten waren unter Osimertinib 75% der Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und zwei in der Zielpopulation ohne Progress, unter einer Erlotinib-Therapie waren es 40% und unter Chemotherapie nur 10% der Patienten (45).

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse wurde bei allen oder fast allen Patienten in der AURA-Studie und der EURTAC-Studie ein Ereignis beobachtet (45). Das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses bei allen oder fast allen Patienten wird in onkologischen Studien insbesondere in fortgeschrittenen und metastasierenden Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht, dass es sich um schwer erkrankte Patienten handelt. Die Anzahl von Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war mit 30% in der AURA-Studie und mit 32% unter TKI und 30% unter Chemotherapie in der EURTAC-Studie vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten, wurden unter TKI-Therapie bei 8 bis 13% und unter Chemotherapie bei 12 bis 23% der Patienten berichtet (44). In der 80 mg-Erstlinienkohorte mit Osimertinib hatten 13% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit Therapieabbruch. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  traten unter TKI bei 45 bis 49% und unter Chemotherapie bei 48 bis 67% der Patienten auf, unter Osimertinib traten schwere unerwünschte Ereignisse bei ca. 37% der Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte auf. Auch im Hinblick auf die Sicherheit deuten die vorläufigen Ergebnisse darauf hin, dass eine Erstlinientherapie mit Osimertinib gleichwertig zu anderen TKI ist und gegenüber Chemotherapie einen Vorteil zeigt, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen.

In den drei herangezogenen Studien erzielten die EGFR TKI im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben sowie höhere Tumoransprechrates und waren besser verträglich. Es kann somit angenommen werden, dass auch Osimertinib, aufgrund der Hinweise auf Gleichwertigkeit zu TKI, in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation einer Chemotherapie überlegen ist. Unter der Annahme, dass Osimertinib auch nur eine vergleichbare Wirksamkeit

wie eine Chemotherapie hätte, wäre es aufgrund des besseren Sicherheitsprofils trotzdem noch die bessere Therapieoption (24).

Aus diesen Gründen stellt Osimertinib für TKI-naive Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation unabhängig von der Therapielinie und der Vorbehandlung, eine weitere Therapieoption dar. Auf Basis des molekularen Wirkungsmechanismus von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation, den Hinweisen zur Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie und der unterstützenden Daten aus der Phase I der AURA-Studie besteht ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.**

## 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 EGFR TKI-naiven Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine *de novo* T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte, dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib für TKI-naive Patienten erfolgt in Teilpopulationen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1) (27).

Die Aufteilung der TKI-naiven Patienten mit *de novo* T790M-Mutation in Teilpopulationen ist wie folgt:

- a) Nicht vorbehandelte Patienten mit *de novo* T790M-Mutation
- b) Mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten und *de novo* T790M-Mutation

Zur Beantwortung der Fragestellung werden Daten aus der einarmigen Studie AURA (D5160C00001, Ph I – Dosisexpansion) herangezogen. Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens werden die Ergebnisse für Patienten der Zielpopulation aus der Studie extrahiert und dargestellt. Alle TKI-naiven und T790M-mutations-positiven Patienten aus dieser Studie sind unter Teilpopulation a) einzuordnen.

Die Nutzenbewertung für die Zielpopulation dieses Moduls basiert auf aktueller klinischer Evidenz aus den Zulassungsunterlagen zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Morbidität und Sicherheit. Vergleichende Daten können nicht gezeigt werden, da die einzige Studie mit dieser Patientenpopulation eine einarmige Phase I-Studie ist. Aufgrund der extrem kleinen Anzahl an *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte, die Osimertinib in der zulassungskonformen Dosierung erhielten (N = 4), lässt sich der Effekt von Osimertinib aus methodischen Gründen nicht indirekt vergleichen.

#### 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 4-2).

1. Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel
2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<b>1. Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>		
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR T790M-Mutation, die zuvor keine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben	Abweichende Studienpopulation
<b>Intervention</b>	Osimertinib in der zugelassenen Dosierung von 80 mg/Tag	Abweichende Intervention
<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Endpunkte</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Studientyp</b>	Randomisierte, kontrollierte Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; Nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	Nicht anwendbar
<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	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
<b>2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>		
<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer EGFR T790M-Mutation, die zuvor keine EGFR TKI-Behandlung erhalten haben	Abweichende Studienpopulation
<b>Intervention</b>	Osimertinib in der zugelassenen Dosierung von 80 mg/Tag	Abweichende Intervention
<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Endpunkte</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Studientyp</b>	Interventionelle und nicht interventionelle Studien	Case Reports, Case Series
<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	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. <i>clinicaltrials.gov</i>) 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>		

Als Ergebnis dieser Recherchen werden alle Studien mit Osimertinib im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert. In einem anschließenden Schritt werden diese Studien geprüft und entsprechend als relevante Evidenz in den folgenden Teilpopulationen herangezogen:

- a) Nicht vorbehandelte Patienten mit *de novo* T790M-Mutation
- b) Mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten und *de novo* T790M-Mutation

### 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 4.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) 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)

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 in 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 diese 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-Filters (47) 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.

#### 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 4.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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 wurde zur Identifizierung relevanter Studien folgende Studienregistersuche am 16.12.2015 durchgeführt:

1. Suche nach Studien zu Osimertinib

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.

#### **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 von zwei Personen unabhängig und unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-2 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 wurden 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 Reviewer wurde unter Einbezug eines dritten Reviewers über Ein- oder Ausschluss entschieden. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien 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 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Reviewers 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- oder Ausschluss entschieden. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (Abschnitt 4.3.2.3.1.4). 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.*

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.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

#### Allgemeine Angaben zu verwendeten Standards

Die Standards und die Informationen (Items), welche der Darstellung der eingeschlossenen Studien zugrunde liegen, orientierten sich am jeweiligen Studientyp. Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der AURA (D5160C00001, Ph I – Dosis-expansions-Teil) waren der Statistische Analyseplan (48), das Studienprotokoll inklusive Amendments (49-51) sowie der Studienbericht (29).

#### Vorgehen unter Verwendung des TREND-Statements

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

---

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

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Die AURA-Studie (D5160C00001) ist eine der beiden pivotalen Studien, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib zugrunde liegt. Sie besteht aus einem zweistufigen Phase I-Teil (Dosisescalation und Dosisexpansion) und einem Phase II-Extensionsteil. Die Phase II der AURA sowie die AURA2-Studie beziehen sich auf EGFR TKI-vorbehandelte Patienten und bleiben in dem vorliegenden Modul 4B daher unberücksichtigt.

Das vorliegende Modul bezieht sich auf EGFR TKI-naive Patienten, bei denen eine *de novo* T790M-Mutation vorliegt, und daher ist für die Nutzenbewertung nur der Phase I-Teil der AURA-Studie relevant. In diesem Teil der Studie wurde eine Dosisexpansions-Kohorte mit 80 mg Osimertinib (Kapsel) als Erstlinientherapie bei Patienten mit einer bestätigten EGFR-Mutation untersucht (80 mg-Erstlinienkohorte). Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation bilden eine Subgruppe innerhalb dieser Erstlinienkohorte (Zielpopulation).

In die 80 mg-Erstlinienkohorte wurden 30 Patienten rekrutiert. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 17.12.2013 und des letzten Patienten am 05.01.2014. Die Behandlung mit einmal täglich 80 mg Osimertinib-Kapseln erfolgte bis zu einer bestätigten Progression entsprechend der RECIST-Kriterien oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer UE oder bis zum Therapieabbruch aus anderen Gründen. Die Therapie konnte jedoch auch über einen Progress hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Fortführung der Behandlung profitierte.

### Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis der vorliegenden Studienberichte dargestellt. Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung und zum Krankheitsstatus sowie zu vorangegangenen Therapien, sofern zutreffend.

Tabelle 4-3: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studie des pharmazeutischen Unternehmers

Parameter	AURA Phase I (D5160C00001) Dosisexpansions-Teil 1L Kohorte
Anzahl Patienten N (%)	
Alter in Jahren Median (Min, Max)	
Altersgruppen in Jahren N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;50</li> <li>• ≥50 bis &lt;65</li> <li>• ≥65 bis &lt;75</li> <li>• ≥75</li> </ul>
Geschlecht N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Raucherstatus N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie geraucht</li> <li>• Ehemaliger Raucher</li> <li>• Raucher</li> </ul>
Anzahl der Packungsjahre (Nikotin-Konsum) Median (Min, Max)	
Rasse N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Andere</li> </ul>
Ethnie N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch</li> <li>• Chinesisch</li> <li>• Japanisch</li> <li>• Andere</li> </ul>
Histologischer Typ N (%)	
EGFR-Mutationen N (%)	<u>T790M</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M positiv</li> <li>• T790M negativ</li> <li>• Unbekannt</li> </ul> <u>EGFR</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 19 Deletion</li> <li>• L858R</li> <li>• Andere</li> <li>• Unbekannt</li> <li>• Keine</li> </ul>

Parameter	AURA Phase I (D5160C00001) Dosisexpansions-Teil 1L Kohorte
WHO PS (= ECOG PS) N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> <li>• 2</li> </ul>
Krankheitsstadium N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasiert</li> <li>• Lokal fortgeschritten</li> </ul>
Gehirn-/ZNS-Metastasen N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• nein</li> </ul>
Vorherige Strahlentherapie N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• nein</li> </ul>
Anzahl Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie N (%)	
Vorherige TKI-Therapie N (%)	EGFR TKI <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 30 Tage</li> <li>• ≥ 30 Tage</li> </ul>
N/A: not applicable (nicht verfügbar), 1L Erstlinie, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, N: Anzahl, Max: Maximum, Min: Minimum, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation, PS: Performance Status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Analyse-Set: Evaluable for Response Set (entspricht dem Full Analysis Set) Quellen: (29, 30)	

### 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 und Sicherheit herangezogen.

Die Bewertung von Osimertinib erfolgt auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz aus den Zulassungsunterlagen zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie
- Morbidität
  - Bestes Gesamtansprechen (BOR) und objektive Ansprechrates (ORR)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sicherheit
  - Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbrüche aufgrund UE
  - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ Grad 3
  - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ Grad 3 und einer von ≥5%
  - UE mit einer Häufigkeit von ≥10%

## **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.

### ***Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie***

#### Patientenrelevanz

Das Versterben ist unmittelbar patientenrelevant (31). Durch die eindeutige und objektive Definition und die Messbarkeit des Versterbens ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung per se gegeben.

#### Validität

Durch die eindeutige und objektive Definition sowie die Messbarkeit ist die Validität des Endpunktes gegeben.

#### Operationalisierung

Die Erhebung von Todesfällen jeglicher Ursache erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Beobachtung für eine Krankheitsprogression, wobei das Versterben eines Patienten infolge der Krebserkrankung selbst nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurde. Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasste die Zeit ab Studieneinschluss bis 28 Tage nach letzter Gabe der Medikation. Der Beobachtungszeitraum für Progressionsereignisse umfasste die Zeit bis einer bestätigten RECIST-Progression oder bis zum Versterben, je nachdem welches Ereignis früher eingetreten war und unabhängig davon, ob die Studientherapie vorzeitig abgesetzt wurde.

Eine systematische Erhebung von Todesfällen nach einer bestätigten Progression im Hinblick auf das Gesamtüberleben erfolgte in der Phase I der Studie nicht.

### ***Ansprechen als bestes Gesamtansprechen (BOR) und objektive Ansprechrate (ORR)***

#### Patientenrelevanz

Das Ansprechen des Tumors als ORR ist ein primärer Endpunkt in der AURA-Studie Phase I (D5160C00001, Ph I), wobei als Bewertungsbasis die BOR definiert ist. Die EMA schlägt die Messung der objektiven Ansprechrate als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC vor (32). Die objektive Ansprechrate ist definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, bei denen als bestes Gesamtansprechen ein partielles und vollständiges Ansprechen des Tumors erreicht wurde. Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate 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 Cello und Kollegen 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 (33).

### Validität

Endpunkte, die Aussagen zum Tumorstatus ermöglichen, beruhen in der Regel auf bildgebenden Verfahren. Diese können mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien objektiv ausgewertet werden (52, 53), sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist. Anhand dieser 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. AURA (D5160C0001), dass ein vollständiges Ansprechen oder ein partielles Ansprechen nach mindestens vier Wochen noch einmal bestätigt werden muss, um als Ansprechen zu gelten (52, 53).

### Operationalisierung bestes Gesamtansprechen (BOR)

Die Evaluierung des Tumorstatus erfolgte mittels bildgebender Verfahren (z. B. CT, MRT) entsprechend der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1. Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen von Behandlungsbeginn bis zur bestätigten Progression nach RECIST.

Das BOR wurde für die Patienten auf Basis des Ansprechens über alle Visiten bis zum Auftreten einer bestätigten RECIST abgeleitet, unabhängig davon, ob die Studientherapie abgesetzt wurde. Ohne Vorliegen einer RECIST-Progression wurde BOR anhand des Ansprechens über alle Visiten bis zur letzten Visite, für die ein evaluierbares Ansprechen vorlag, ermittelt.

Starben Patienten vor Progression innerhalb von 14 Wochen (98 Tage) nach Beginn der Studientherapie, für die kein evaluierbares Ansprechen vor ihrem Tod vorlag, so wurde Krankheitsprogression als BOR festgelegt. CR oder PR nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie wurden nicht berücksichtigt.

Folgendes BOR war möglich:

- CR: Vollständiges Ansprechen bei mindestens einer Visite, das mindestens 4 Wochen später bestätigt wurde, wobei zwischenzeitlich keine Anzeichen einer Progression aufgetreten sein durften.

- PR: Partielles Ansprechen bei mindestens einer Visite, das mindestens 4 Wochen später bestätigt wurde, wobei zwischenzeitlich keine Anzeichen einer Progression aufgetreten sein durften.
- SD  $\geq$  6 Wochen: Stabile Erkrankung für mindestens 35 Tage nach Therapiebeginn (6 Wochen ab Behandlungsbeginn bei einer wöchentlichen Bewertung). Beispiel: SD an Tag 28 wird noch nicht als SD  $\geq$  6 Wochen bewertet.
- PD: Krankheitsprogression oder Tod bei Fehlen von CR/PR oder SD.
- Not evaluable (NE): Keine Evidenz für CR/PR, SD, PD oder Tod

Bei Patienten mit Progress und einen nachfolgendem Ansprechen wird BOR nur anhand der Tumoruntersuchungen bis vor und bis zum Auftreten der Progression ermittelt.

Bei Patienten, die ohne messbare Erkrankung eingeschlossen wurden, wurde das Ansprechen auf Basis der Nicht-Zielläsionen und jeglicher neuen Läsionen bewertet.

#### Operationalisierung objektive Ansprechrates

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).

#### ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

##### 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 (32, 34). 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 eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt per se (54). 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 (55-58). 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 (35). Bei Patienten mit NSCLC ist eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (36-38). Auch die IPASS-Studie zeigte, dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression unter anderem mit einer verzögerten Verschlechterung der Krankheitssymptome einhergeht (39, 40).

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 (59).

### 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 (52). 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 (60). 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 (61). In der Onkologie hat dieser Aspekt einen besonders hohen Stellenwert, um Patienten einen schnelleren Zugang zu neuen und wirksamen Medikamenten zu ermöglichen.

### Operationalisierung

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.

### ***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) (41, 42) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von UE 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 (43).

#### Validität

Unerwünschte Ereignisse wurden in allen Studien gemäß internationaler Standards erfasst.

#### Operationalisierung

In diesem Modul werden Ergebnisse aus der 80 mg-Erstlinienkohorte der AURA-Studie (D5160C00001, Ph I) zu unerwünschten Ereignissen dargestellt. Der Beobachtungszeitraum, in dem für alle Patienten unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, umfasst die Zeit von der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28 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 17.1.

Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in Kategorien als auch auf der Ebene einzelner MedDRA (Version 17.1) Preferred Terms (PT) inklusive Angaben zum Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad (Version 4.0) und zur Häufigkeit.

Aus Sicht der Zulassungsbehörden stellt die EMA in einem Konzeptpapier klar heraus, dass es gerade bei onkologischen Studien schwierig ist, zwischen krankheits- und therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden (62). Um ein möglichst vollständiges Abbild therapieassoziierten unerwünschter Ereignisse zu erhalten, wurden in diesem Modul zusätzlich Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die entweder bei mindestens 10% der Patienten oder bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE Schweregrad von  $\geq 3$  auftraten, aufgeführt.

Dargestellt sind jeweils Anzahl (N) und prozentualer Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis für:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE mit CTCAE  $\geq$  Grad 3
- UE mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 und einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$
- UE mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> 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).

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

Es wurden nur Daten einer Studie dargestellt, die keine Meta-Analyse zulassen.

---

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

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

#### 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.*

Es liegen zu den dargestellten Endpunkten keine Sensitivitätsanalysen vor.

#### 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.*

Die Unterteilung in Subgruppen geht mit einer Verringerung der Patientenzahl einher und ist folglich auch mit einer größeren Ergebnisunsicherheit verbunden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur zwei sehr kleine Teilpopulationen mit 30 Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und 4 Patienten in der Zielpopulation aus dem Dosisexpansions-Teil der AURA-Studie dargestellt. Eine feinere Aufteilung in Subgruppen erschien aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll, und aufgrund dessen wurde auf die Bildung von Subgruppen verzichtet.

#### 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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

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

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 untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

Aufgrund der sehr kleinen Anzahl an *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten in der AURA-Studie, die Osimertinib in der zulassungskonformen Dosierung erhielten (N = 4), lässt sich der Effekt von Osimertinib aus methodischen Gründen nicht indirekt vergleichen.

---

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02151981 (D5160C00003; <i>AURA3</i> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<p><b>Phase III-Studie:</b> 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"> <li>• 80 mg Osimertinib oral</li> <li>• Zunächst platinbasierte Kombinationschemotherapie, anschließend Erhaltungstherapie mit Pemetrexed i.v. (Cross-Over in den Osimertinib-Arm nach Progression)</li> </ul>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02296125 (D5160C00007; <i>FLAURA</i> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Phase III-Studie:</b> 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"> <li>• 80 mg Osimertinib oral + Placebo oral</li> <li>• <u>SoC</u> 150 mg Erlotinib oral + Placebo oral oder 250 mg Gefitinib oral + Placebo oral</li> </ul>
NCT02511106 (D5164C00001; <i>ADAURA</i> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Phase III-Studie:</b> 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"> <li>• 80 mg Osimertinib oral</li> <li>• Placebo oral</li> </ul>
NCT02454933 (D5165C00001; <i>CAURAL</i> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Phase III-Studie:</b> Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib oder mit Osimertinib +MEDI4736 kann auch nach einer Krankheitsprogression 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"> <li>• 80 mg Osimertinib oral + 10mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 80 mg Osimertinib oral</li> </ul>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02179671; (D4191C00011)	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 mg Gefitinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 80 mg Osimertinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 75 mg Selumetinib oral + 75mg/m<sup>2</sup> Docetaxel i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.</li> <li>• 10mg/kg Tremelimumab i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.</li> </ul>
DCO: Datenschnitt, ggf.: Gegebenenfalls, i.v.: intravenös, kg: Kilogramm, mg: Milligramm, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SoC: Standard of Care a: Angaben gemäß <i>clinicaltrials.gov</i> (Abrufdatum: 19.01.2016)					

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 4-24 genannt.

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

Stand der Information: 19. Januar 2016

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

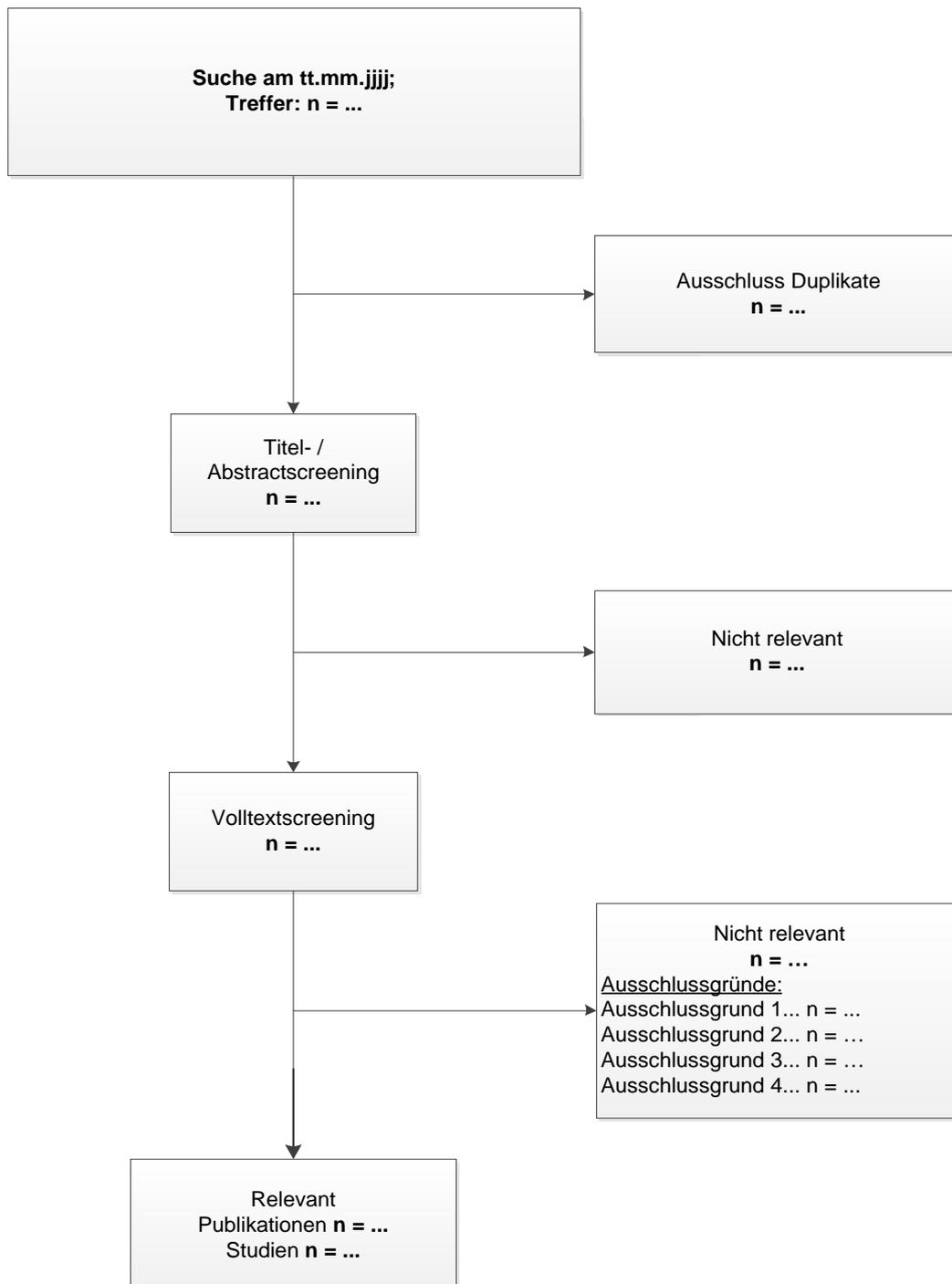


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

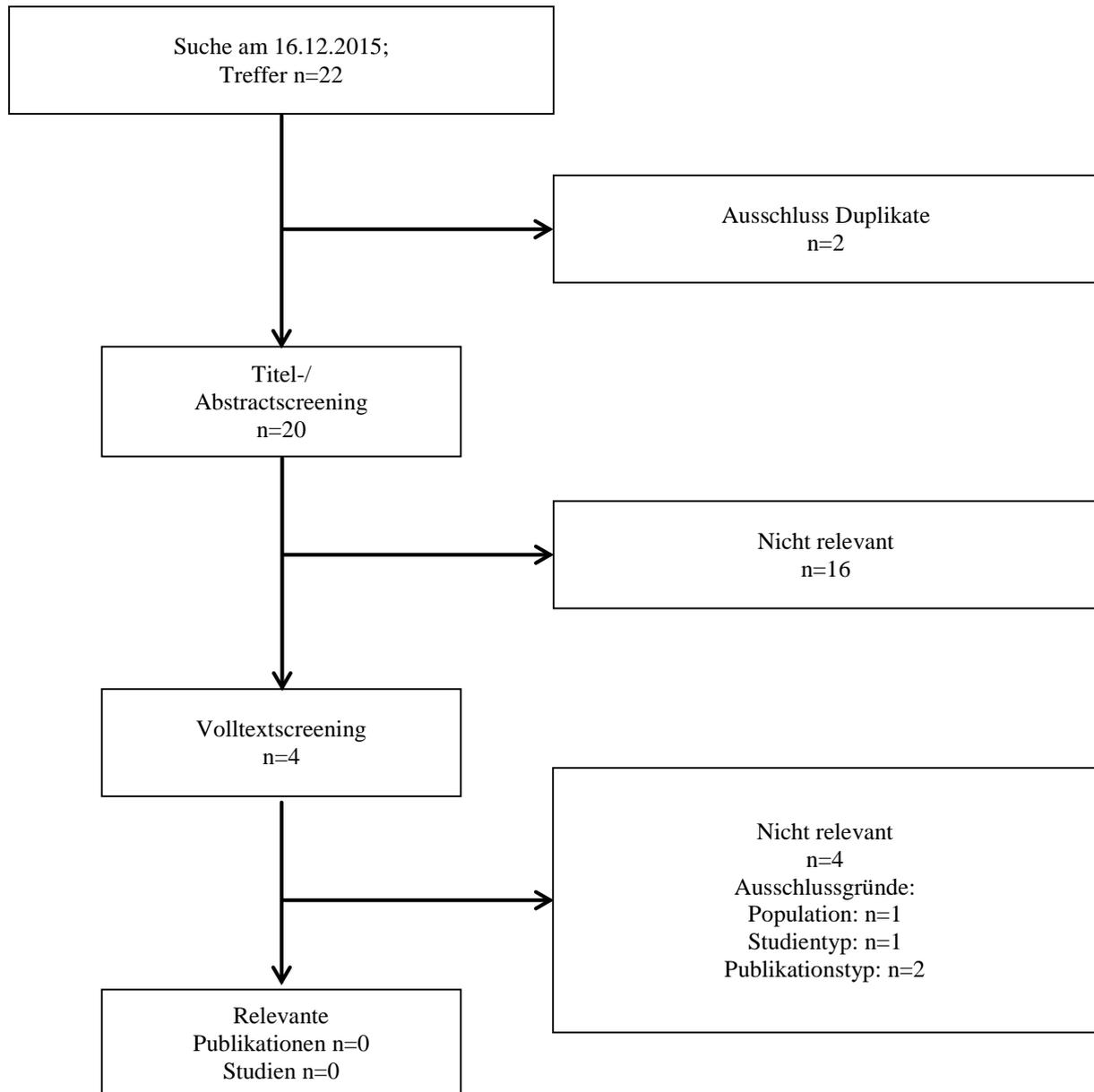


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Osimertinib

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
keine identi- fizierte Studie				

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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
keine identifizierte Studie						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine identifizierte Studie						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
<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 4-9: 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 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<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 4-11: 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene 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 4-13: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-15: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-3: 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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

##### 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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

#### 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 4-16: 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 4-17: 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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 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 4-20: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

*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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

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 keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen.

#### **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 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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.

#### **4.3.2.3.2 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 4.3.2.1 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 4.3.2.1 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 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT01802632 (D5160C00001; <i>AURA</i> )	ja	ja	laufend <sup>a</sup> (in Nachbeo- bachtung)	<p><b>Phase I/II-Studie:</b> 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 mit Osimertinib behandelt am 06.03.2013 (Ph I), 17.12.2013 in 1L EGFR+ Kohorte (TKI naiv) 80 mg 14.05.2014 (Ph II)</p> <p><u>DCO für AURA, Ph I:</u> 02.12.2014 01.05.2015 01.08.2015</p> <p><u>DCO für AURAex, Ph II:</u> 09.01.2015 01.05.2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AURA, Ph I</b> (Dosiseskulation und –expansion): 20-240 mg Osimertinib als Kapsel/Tablette</li> <li>• <b>AURA, Ph II (AURAex):</b> 80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02094261 (D5160C00002; <i>AURA2</i> )	ja	ja	laufend <sup>a</sup> (in Nachbeo- bachtung)	<b>Phase II-Studie:</b> 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>
NCT02442349 (D5160C00017; <i>AURA17</i> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Phase II-Studie:</b> 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. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Januar 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>

Studie	Zulas- sungs- studie (ja/ nein)	Spon- sor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NCT02451852 (D5160C00021)	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>US Expanded Access Program:</b> 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"> <li>80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>
AZD9291 CUP	nein	ja	laufend	<b>AZD9291 Compassionate Use Programm</b> Bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit im deutschen Markt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>
NCT02474355 (D5160C00022; <b>ASTRIS</b> )	nein	ja	laufend <sup>a</sup>	<b>Beobachtungsstudie:</b> 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. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Januar 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg Osimertinib als Tablette</li> </ul>
<p>CUP: Compassionate Use Programm, DCO: Datenschnitt, mg: Milligramm, Ph: Phase, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors a: Angaben gemäß <i>clinicaltrials.gov</i> (Abrufdatum: 19.01.2016)</p>					

Stand der Information: 19. Januar 2016

Tabelle 4-25: 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
NCT02094261 (D5160C00002; <i>AURA2</i> )	Studienpopulation (keine TKI-naiven Patienten)
NCT02442349 (D5160C00017; <i>AURA 17</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

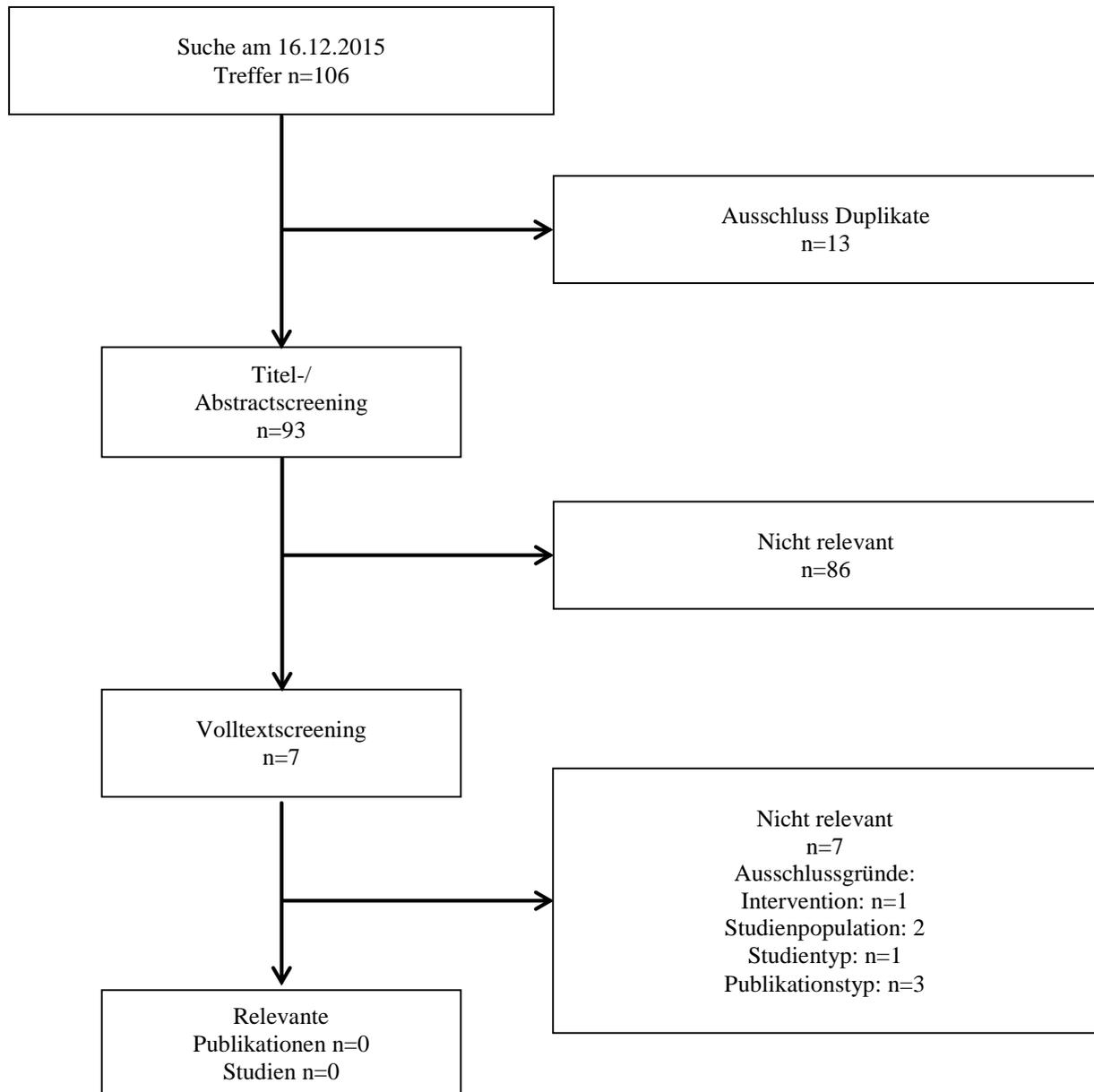


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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, und eine Trennung in die Teilpopulationen (a) ohne Vorbehandlung bzw. (b) mit platinbasierter Chemotherapie-Vorbehandlung war daher nicht möglich.

#### 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 4-24) 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 4-26: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
NCT01802632 (D5160C00001; <b>AURA</b> )	<i>clinicaltrials.gov</i> (63), <i>clinicaltrialsregister.eu</i> (64), <i>ICTRP</i> (65), <i>PharmNet.Bund</i> (66)	ja	ja <sup>b</sup>	Ph I laufend (Ph II laufend, in Nach- beobachtung)

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

b: Die identifizierten Vollpublikationen zur AURA-Studie beziehen nicht auf die Zielpopulation (TKI-naive Patienten mit 80 mg Osimertinib) und werden daher in diesem Modul nicht weiter berücksichtigt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 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**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-27: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit Osimertinib</b>						
<b>AURA</b> (D5160C 00001, Ph I Dosis- expansion)	ja	ja	nein	ja	ja (63-66)	nein <sup>d</sup>
<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: Die identifizierten Vollpublikationen zur AURA-Studie enthalten keine Information für die Zielpopulation (TKI-naive Patienten mit <i>de novo</i> T790M-Mutation mit 80 mg Osimertinib) und werden daher in diesem Modul nicht weiter berücksichtigt.</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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

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
AURA-Studie (D5160C0000 1, Phase I Expansions- teil)	offen, einarmig	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations- positiven NSCLC ohne vorangegangene TKI oder Chemotherapie  Weitere Kohorten des Dosisexpansions- Teils sind nicht relevant für das Dossier, aber in Anhang 4-E dargestellt.	Gesamtpopulation der Phase I Dosisexpansions- Teil: N = 271 Patienten  1L Kohorte EGFR- mutations-positive (TKI-naive) Patienten mit 80 mg Osimertinib N = 30  Zielpopulation: Teilgruppe der 1L Kohorte mit T790M- mutations-positiven (TKI-naiven) Patienten 80mg Osimertinib N = 4	<b>Screening-Phase:</b> 28 Tage  <b>Behandlungsphase:</b> 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.  <b>Safety-Follow-up- Phase:</b> 28 Tage Für ein Follow-up aller Patienten in allen Kohorten wurde eine Analyse 12-24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten in die Studie angesetzt. Dabei sollten alle	41 Zentren aus 10 Ländern: USA, Japan, Korea, Australien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Taiwan, UK 06/2013 – laufend	<u>Morbidität</u> Objektive Ansprechrate (ORR) Ansprechen als Bestes Gesamtansprechen (BOR) Progressionsfreies Überleben (PFS) <u>Sicherheit</u> UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE mit CTCAE ≥ Grad 3, UE mit einer Häufigkeit von ≥10% <u>Exploratorische Endpunkte</u> Gesundheitsbezogene Lebensqualität und patientenberichtete Symptome  Weitere Endpunkte sind nicht relevant für das Dossier, aber in Anhang 4-E

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
				Endpunkte aktualisiert und als Addendum zum Studienreport zusammengefasst werden.	dargestellt	
Quellen: (29, 51)						

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Arm 1	Arm 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>AURA</b> (D5160C00001, Ph I - Dosis- expansion)	80 mg Osimertinib, p.o. als Kapsel	nicht zutreffend	<p><b>Behandlungsphase:</b> Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Kapsel; Patienten sollten mindestens 1 Stunde vor der Einnahme und 2 Stunden danach keine Nahrung zu sich nehmen, wobei das Trinken von Wasser erlaubt war.</p> <p>Die Einnahme der Prüfsubstanz konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freie Entscheidung des Patienten</li> <li>• Auftreten von UE</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder seitens AstraZeneca)</li> <li>• Bestätigte Krankheitsprogression</li> <li>• Nicht korrekt eingeschlossene Patienten</li> </ul> <p><b>Begleitmedikation</b> Information bzgl. einer Behandlung 4 Wochen vor dem Start der Einnahme von Osimertinib und jegliche Begleitmedikation während der Behandlung, mit Bezug zur Behandlung, wurde im eCRF verzeichnet.</p>

Nachfolgend sind die demografischen und die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der 80 mg-Erstlinienkohorte in Tabelle 4-30 und der Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen:  
Demografie und Patientencharakteristika zur Baseline für Patienten der 80 mg-  
Erstlinienkohorte

Parameter	AURA Ph I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+, 80 mg Osimertinib Kapsel
Anzahl Patienten N (%)	30 (100)
Alter in Jahren Median (Min, Max)	62,5 (40, 77)
Altersgruppe in Jahren N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;50: 4 (13,3)</li> <li>• ≥50 bis &lt;65: 13 (43,3)</li> <li>• ≥65 bis &lt;75: 11 (36,7)</li> <li>• ≥75: 2 (6,7)</li> </ul>
Geschlecht N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 10 (33,3)</li> <li>• Weiblich: 20 (66,7)</li> </ul>
Raucherstatus N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie geraucht: 19 (63,3)</li> <li>• Ehemaliger Raucher: 10 (33,3)</li> <li>• Raucher: 1 (3,3)</li> </ul>
Anzahl der Packungsjahre (Nikotin-Konsum) Median (Min, Max)	20,0 (0, 43)
Rasse N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß: 6 (20,0)</li> <li>• Asiatisch: 23 (76,7)</li> <li>• Andere: 1 (3,3)</li> </ul>
Ethnie N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch (nicht chinesisch oder japanisch): 6 (20,0)</li> <li>• Chinesisch: 10 (33,3)</li> <li>• Japanisch: 7 (23,3)</li> <li>• Andere: 7 (23,3)</li> </ul>
Histologischer Typ N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenokarzinom: 29 (96,7)</li> <li>• Acinäres Adenokarzinom: 1 (3,3)</li> </ul>
EGFR-Mutationen N (%)	<p><u>T790M</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M positiv: 4 (13,3)</li> <li>• T790M negativ: 21 (70,0)</li> <li>• Unbekannt: 5 (16,7)</li> </ul> <p><u>EGFR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exon 19 Deletion: 9 (30,0)</li> <li>• L858R: 14 (46,7)</li> <li>• Andere: 1 (3,3)</li> <li>• Unbekannt: 5 (16,7)</li> <li>• Keine: 1 (3,3)</li> </ul>
WHO PS (= ECOG PS) N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: 18 (60,0)</li> <li>• 1: 12 (40,0)</li> <li>• 2: 0 (0,0)</li> </ul>
Krankheitsstadium N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasiert: 28 (93,3)</li> <li>• Lokal fortgeschritten: 2 (6,7)</li> </ul>

Parameter	AURA Ph I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+, 80 mg Osimertinib Kapsel
Gehirn-/ZNS-Metastasen N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 7 (23,3)</li> <li>nein: 23 (76,7)</li> </ul>
Vorherige Strahlentherapie N (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ja: 8 (26,7)</li> <li>nein: 22 (73,3)</li> </ul>
Anzahl Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie N (%)	2 (6,7)
Vorherige TKI-Therapie N (%)	EGFR TKI: 0 (0,0) <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 30 Tage: 0 (0,0)</li> <li>≥ 30 Tage: 0 (0,0)</li> </ul>
N/A: not applicable (nicht verfügbar), EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, N: Anzahl, Max: Maximum, Min: Minimum, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation, PS: Performance Status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Datenschnitt 01.05.2015, Quellen: (29, 30)	

In die 80 mg-Erstlinienkohorte der Phase I der AURA-Studie wurden 30 Patienten eingeschlossen, deren medianes Alter 62,5 Jahre zur Baseline betrug. 20 der 30 Patienten waren weiblich. 19 Patienten haben nie geraucht, 10 waren ehemalige Raucher und einer war zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie Raucher. Der Großteil der Patienten kam aus dem asiatischen Raum (76,6%), sechs waren weiß. Fast alle Patienten (29) hatten ein Adenokarzinom. Es hatten 29 (96,7%) Patienten eine bestätigte EGFR-Mutation, 14 eine L858R-Mutation und neun eine Exon 19-Deletion. Bei einem Patienten wurde keine EGFR-Mutation nachgewiesen. Der T790M-Status wurde im Zentrallabor mittels cobas® EGFR-Mutation Tests am Tumorgewebe untersucht. Die Mehrheit der Patienten war T790M-mutations-negativ (21 Patienten), vier Patienten waren *de novo* T790M-mutations-positiv und bei fünf Patienten war der T790M-Mutationsstatus unbekannt. Bei 28 Patienten war das NSCLC bereits metastasiert, bei zwei Patienten lokal fortgeschritten. Alle Patienten hatten keine vorherige Therapie, weder mit einem TKI noch mit einer Chemotherapie, für das lokal fortgeschrittene oder metastasierende Stadium erhalten (Tabelle 4-30).

Weitere Parameterrealisationen befinden sich in der Übersichtstabelle (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Demografie und Patientencharakteristika zur Baseline für die Zielpopulation

Parameter	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+, 80 mg Osimertinib Kapsel			
Anzahl Patienten N (%)	4 (100)			
Patient	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Alter in Jahren	50	60	49	61
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Raucherstatus	Nie geraucht	Nie geraucht	Ehemaliger Raucher	Ehemaliger Raucher

Parameter	AURA Phase I Dosisexpansion			
	1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+, 80 mg Osimertinib Kapsel			
Anzahl Packungsjahre (Nikotin-Konsum)	0	0	30	2
Rasse	Asiatisch	Asiatisch	Weiß	Weiß
Ethnie	Asiatisch (nicht chinesisch oder japanisch)	Chinesisch	Amerikanisch	Amerikanisch
Histologischer Typ	Adenokarzinom	Adenokarzinom	Adenokarzinom	Adenokarzinom
EGFR-Mutation	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
• Exon 19 Deletion	Negativ	Negativ	Negativ	Negativ
• L858R	Negativ	Positiv	Positiv	Positiv
T790M-Mutation	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
WHO PS	0	0	0	1
Krankheitsstadium	Metastasiert	Metastasiert	Metastasiert	Metastasiert
Gehirnmetastasen	Nein	Nein	Ja	Ja
Vorherige Strahlentherapie	Nein	Nein	Ja	Ja
Vorherige adjuvante Chemotherapie	Nein	Nein	Ja (Cisplatin, Etoposide, Bestes Ansprechen: SD)	Ja (Cisplatin, Vinorelbine, Bestes Ansprechen: SD)
Vorherige TKI-Therapie	Nein	Nein	Nein	Nein
N/A: not applicable (nicht verfügbar), EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor, N: Anzahl, Max: Maximum, Min: Minimum, TKI: Tyrosinkinaseinhibitor, WHO: World Health Organisation, PS: Performance Status, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SD = Stabiler Erkrankungszustand Datenschnitt 01.05.2015, Quellen: (29, 30)				

Das Alter der vier Patienten in der Zielpopulation (*de novo* T790M-mutations-positiv) lag zwischen 49 und 61 Jahren, alle Patienten waren weiblich und je zwei waren weiß bzw. asiatischer Herkunft. Zwei Patienten hatten nie geraucht und zwei waren ehemalige Raucher. Alle Patienten hatten ein Adenokarzinom im metastasierenden Stadium, waren aber im guten Allgemeinzustand (WHO PS 0 und 1). Zwei Patienten hatten Gehirnmetastasen bei Studieneinschluss, beide haben eine vorherige Strahlentherapie sowie eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Die zwei Patienten ohne Gehirnmetastasen bei Studieneinschluss haben Osimertinib als erste Therapie nach NSCLC-Neudiagnose erhalten (Tabelle 4-31).

Die Patientenpopulation in der identifizierten Studie bildet somit die Zielpopulation und entspricht damit der Teilpopulation a). Es werden hier Patienten beschrieben, die *de novo* T790M-mutations-positiv sind und weder einen TKI noch eine andere Therapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Für Teilpopulation b) (mit platinbasierter Kombinationschemotherapie vorbehandelte Patienten) liegen aus der einzigen als relevant identifizierten Studie keine Daten vor.

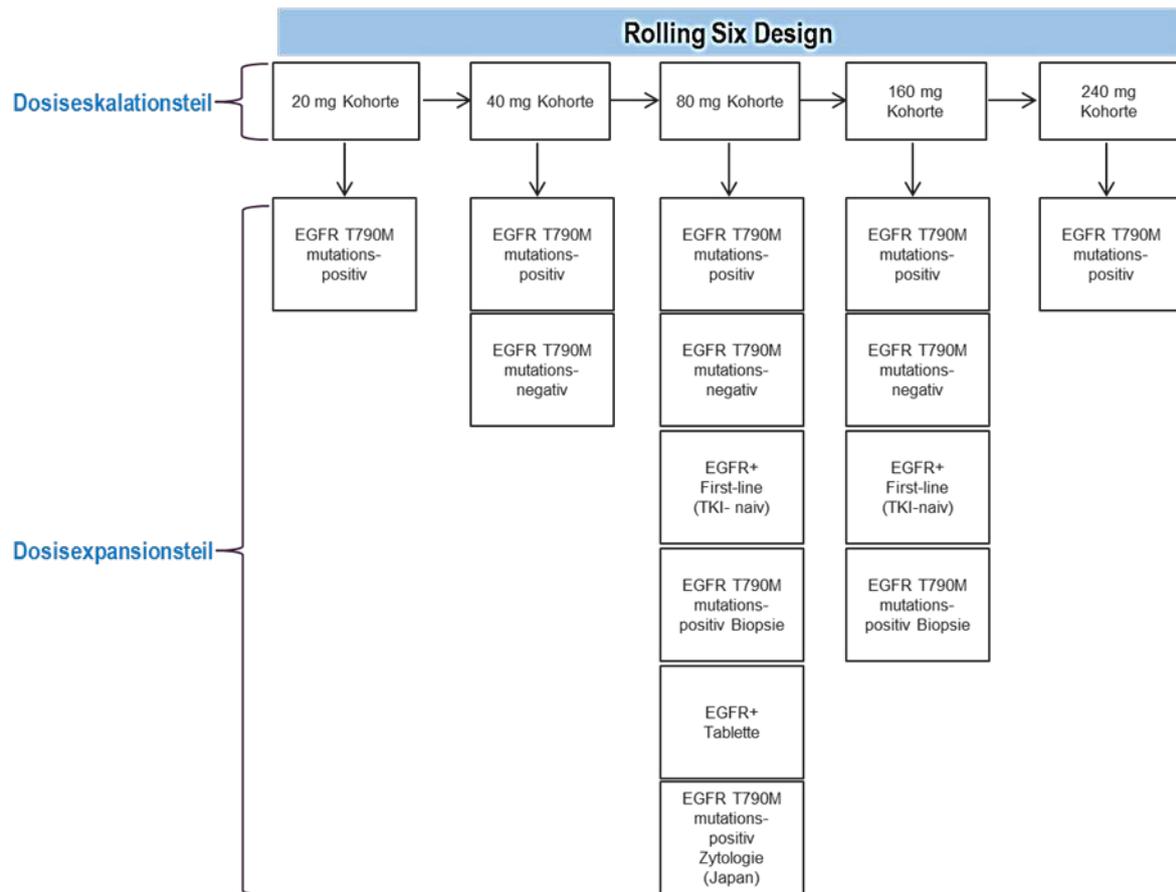
*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **AURA-Studie**

Die AURA-Studie (D5160C00001) ist die klinische Erstanwendungsstudie mit Osimertinib am Menschen. Es ist eine offene, einarmige und multizentrische Phase I/II-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutations-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom untersucht wurden. In die Studie wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, es wurden jedoch auch Kohorten mit nicht vorbehandelten Patienten rekrutiert, die nachfolgend beschrieben werden.

Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen (Abbildung 4-5):

- Phase I-Dosiseskalationsteil
- Phase I-Dosisexpansions-Teil
- Phase II-Extensionsteil (AURAex)



EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR+: EGFR-TKI sensitising Mutation; EGFR T790M: Austausch von Threonin durch Methionin an Position 790; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Abbildung 4-5: Design der AURA-Studie (D5160C00001, Ph I)

Der Phase I-Dosisescalations-Teil bestand aus fünf Kohorten, in die im Rolling Six Design jeweils bis zu sechs Patienten eingeschlossen wurden. 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 oder 240 mg einmal täglich behandelt wurden. Eine prospektive Erhebung des T790M-Mutationstest fand im Dosisescalations-Teil der Studie nicht statt.

Auf Grundlage der Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik sowie auf Basis erster Ergebnisse zur Wirksamkeit von Osimertinib aus dem Dosisescalations-Teil der Studie wurden für verschiedene Dosierungen Dosisexpansions-Kohorten eröffnet, in die Patienten rekrutiert wurden. Abbildung 4-5 zeigt eine Übersicht der Kohorten. Für den Dosisexpansions-Teil musste für die meisten Kohorten der T790M-Mutationsstatus (positiv oder negativ) vorliegen, der auf Basis einer nach Progression entnommenen Tumorgewebeprobe bestimmt werden musste. Im Dosisexpansions-Teil der Studie wurden insgesamt 252 Patienten eingeschlossen, von denen 97 Patienten mit einer Dosis von 80 mg Osimertinib behandelt wurden.

Die AURA-Studie (Phase I und II) wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung der Sicherheit der Patienten und einer hohen Datenqualität und -validität wurde die Studie während der gesamten Studiendauer kontinuierlich und engmaschig 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.

Im Dosisexpansionsteil der AURA-Studie (Phase I) waren die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit, gemessen als objektive Ansprechrates, als primäre Endpunkte definiert. Die objektive Ansprechrates gibt den Anteil derjenigen Patienten mit vollständigem oder partiellem Tumoransprechen an. Eine Auswertung dieses Endpunkts liegt für die Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte vor (Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Für die vier Patienten der Zielpopulation wird das Ansprechen des Tumors auf die Studientherapie als bestes Gesamtansprechen (BOR) auf Patientenebene dargestellt. Die Sicherheitsendpunkte werden unter Abschnitt 4.3.2.3.3.4 sowohl für die 80 mg-Erstlinienkohorte als auch für die Patienten der Zielpopulation mit *de novo* T790M-Mutation berichtet.

Sekundäre Endpunkte für die Phase I waren die Ermittlung einer maximalen tolerierbaren Dosis, Sicherheit und Verträglichkeit in der Erstlinientherapie, Pharmakokinetik sowie die Dauer des Therapieansprechens (DoR) und des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) gemäß RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Version 1.1). Für das progressionsfreie Überleben liegen Auswertungen der 80 mg-Erstlinienkohorte vor, für die Patienten in der Zielpopulation werden die Ergebnisse zusätzlich auf Patientenebene gezeigt (Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

Ein exploratorischer Endpunkt in der AURA-Studie Phase I war die Erhebung patientenberichteter Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität, die mithilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 erfasst wurden, der Auswertungszeitpunkt war jedoch nicht fest definiert. Analysen zur Symptomatik und Lebensqualität für Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte wurden bisher nicht durchgeführt und entsprechend liegen im aktuellen Studienbericht dazu keine Ergebnisse vor. Auch für die Patienten in der Zielpopulation stehen diese Daten nur als Einzeldaten pro Erhebungszeitpunkt zur Verfügung. Aufgrund dessen werden im vorliegenden Modul keine Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik präsentiert.

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 dieses Moduls der Nutzenbewertung ist ausschließlich der Studienbericht für den Phase I-Teil. In diesem Modul werden daher für den Phase II-Extensionsteil in der Regel keine weiteren Angaben zum Design, zur Methodik oder zu den Ergebnissen gemacht. Demgemäß bezieht sich die Beschreibung des Designs und der

Methodik der Studie anhand des TREND-Statements im Anhang 4-E lediglich auf den Phase I-Teil.

Die vorliegenden Daten basieren auf zwei Datenschnitten. Im Studienbericht für die Phase I der AURA-Studie werden die Ergebnisse mit Datenschnitt vom 01. Mai 2015 beschrieben. Für einzelne Endpunkte der 80 mg-Erstlinienkohorte liegen zusätzliche Auswertungen zum Datenschnitt 01. August 2015 vor. Im dem vorliegenden Modul werden die Ergebnisse nach Möglichkeit mit dem aktuellsten Datenschnitt präsentiert und sie werden jeweils kenntlich gemacht.

Da die vier Patienten der Zielpopulation eine Subgruppe innerhalb der 80 mg-Erstlinienkohorte darstellen, werden die Daten nachfolgend deskriptiv sowohl für die 80 mg-Erstlinienkohorte als auch auf Patientenebene für die vier Patienten der Zielpopulation präsentiert. Tabelle 4-32 zeigt einen Überblick für die im vorliegenden Modul präsentierten Endpunkte.

Um die Anonymität der vier T790M-mutations-positiven-Patienten in der Zielpopulation sicher zu gewährleisten, wurden die Patienten im vorliegenden Modul als Patient A, B, C und D benannt. Die Zuordnung zu den Studien-Patientennummern (E-code), mit der in den Subject Data Listings Einzelpatientendaten recherchiert werden können, wurde in einem separaten Dokument in Modul 5 abgelegt (67).

Tabelle 4-32: Übersicht der präsentierten Endpunkte für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation

Endpunkt	AURA Ph I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib (N=30)	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib (N=4)
<b>Mortalität</b>		
UE mit Ausgang Tod	•	•
Tod vor Progress	•	•
<b>Morbidität</b>		
BOR und ORR	•	•
PFS	•	•
<b>Sicherheit</b>		
UE	•	•
SUE	•	•
Therapieabbruch aufgrund von UE	•	•
UE CTCAE $\geq 3$	•	•
UE CTCAE $\geq 3$ und Häufigkeit $\geq 5\%$	•	•
UE $\geq 10\%$ auf Preferred Term Ebene	•	•

#### 4.3.2.3.2 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 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AURA (D5160C00001, Ph I, Dosis- expansion)	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 (43). 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, dennoch adressiert.

Die AURA-Studie (D5160C00001, Ph I) ist eine einarmige Phase I-Interventionsstudie. 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 die Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte in der Studie sowohl durch die Prüfarzte bzw. Radiologen als auch durch Blinded Independent Central Reviews (BICR) auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Studienbericht sowie dem Studienregistereintrag miteinander verglichen. Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung

gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURA Phase I	Die Erhebung von Todesfällen jeglicher Ursache erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und der Beobachtung für eine Krankheitsprogression, wobei das Versterben eines Patienten infolge der Krebserkrankung selbst nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet wurde. Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasste die Zeit ab Studieneinschluss bis 28 Tage nach letzter Gabe der Medikation. Der Beobachtungszeitraum für Progressionsereignisse umfasste die Zeit bis einer bestätigten RECIST-Progression oder bis zum Versterben, je nachdem welches Ereignis früher eingetreten war und unabhängig davon, ob die Studientherapie vorzeitig abgesetzt wurde.  Eine systematische Erhebung von Todesfällen nach einer bestätigten Progression im Hinblick auf das Gesamtüberleben erfolgte in der Studie nicht.
Quelle: (29)	

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 4-35: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AURA (D5160C00001, Ph I, Dosisexpansion)	nein	nein	nein	nein	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).

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.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie – weitere Untersuchungen

Mortalität	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup>	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup>
Anzahl Patienten N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
Anzahl Patienten mit UE mit Ausgang Tod N (%)	0	0
Anzahl Patienten mit RECIST Progress N (%)	12 (40,0)	1 (25,0)
Lebend und progressionsfrei N (%)	15 (50,0)	0
Studie beendet <sup>3</sup> N (%)	3 (10,0)	0

N: Anzahl, 1L: Erstlinie, UE: unerwünschtes Ereignis, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
<sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Analyse-Set: Safety Analysis Set, Evaluable for Response Set, <sup>1</sup> Quellen: (28)  
<sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, <sup>2</sup> Quellen: (29, 30)  
<sup>3</sup> Einwilligung zur Studie entzogen: 2 Patienten; Studie abgebrochen: 1 Patient

Im Beobachtungszeitraum der Studie, definiert ab Einschluss des ersten Patienten 17.12.2013 in die 80 mg-Erstlinienkohorte bis zum Datenschnitt 01. August 2015, ist in der 80 mg-Erstlinienkohorte inklusive der Zielpopulation (*de novo* T790M-mutations-positiv, TKI-naiv) kein Patient verstorben. Ein unerwünschtes Ereignis mit Ausgang Tod oder Versterben als Progressionsereignis wurde nicht berichtet. Eine systematische Nachbeobachtung der Patienten nach einer bestätigten Progression erfolgte in der Phase I der AURA-Studie nicht, sodass eine Aussage zum Gesamtüberleben nicht möglich ist.

Die Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten 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 bei Diagnose bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (68). Da die Patientencharakteristika aus der 80 mg-Erstlinienkohorte mit den Charakteristika von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die im Rahmen der REASON-Studie dokumentiert wurden, übereinstimmen (Tabelle 4-30), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.3.3.2 Bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrare – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung der Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrare – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURA Phase I	<p><b>Bestes Gesamtansprechen</b></p> <p>Die Evaluierung des Tumorstatus erfolgte mittels bildgebender Verfahren (z. B. CT, MRT) entsprechend der RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Version 1.1. Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen von Behandlungsbeginn bis zur bestätigten Progression nach RECIST.</p> <p>Das BOR wurde für die Patienten auf Basis des Ansprechens über alle Visiten bis zum Auftreten einer bestätigten RECIST abgeleitet, unabhängig davon, ob die Studientherapie abgesetzt wurde. Ohne Vorliegen einer RECIST-Progression wurde BOR anhand des Ansprechens über alle Visiten bis zur letzten Visite, für die ein evaluierbares Ansprechen vorlag, ermittelt.</p> <p>Starben Patienten vor Progression innerhalb von 14 Wochen (98 Tage) nach Beginn der Studientherapie, für die kein evaluierbares Ansprechen vor ihrem Tod vorlag, so wurde Krankheitsprogression als BOR festgelegt. CR oder PR nach Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Folgendes BOR war möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: Vollständiges Ansprechen bei mindestens einer Visite, das mindestens 4 Wochen später bestätigt wurde, wobei zwischenzeitlich keine Anzeichen einer Progression aufgetreten sein durften.</li> <li>• PR: Partielles Ansprechen bei mindestens einer Visite, das mindestens 4 Wochen später bestätigt wurde, wobei zwischenzeitlich keine Anzeichen einer Progression aufgetreten sein durften.</li> <li>• SD <math>\geq</math> 6 Wochen: Stabile Erkrankung für mindestens 35 Tage nach Therapiebeginn (6 Wochen ab Behandlungsbeginn bei einer wöchentlichen Bewertung). Beispiel: SD an Tag 28 wird noch nicht als SD <math>\geq</math> 6 Wochen bewertet.</li> <li>• PD: Krankheitsprogression oder Tod bei Fehlen von CR/PR oder SD.</li> <li>• Not evaluable (NE): Keine Evidenz für CR/PR, SD, PD oder Tod</li> </ul> <p>Bei Patienten mit Progress und einem nachfolgenden Ansprechen wird BOR nur anhand der Tumoruntersuchungen bis vor und bis zum Auftreten der Progression ermittelt.</p> <p>Bei Patienten, die ohne messbare Erkrankung eingeschlossen wurden, wurde das Ansprechen auf Basis der nicht Zielläsionen und jeglicher neuen Läsionen bewertet.</p> <p><b>Objektive Ansprechrare</b></p> <p>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.</p> <p>Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set.</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>

BOR: Bestes Gesamtansprechen, ORR: Objektive Ansprechrare, CT: Computertomografie, CR: Vollständiges Ansprechen, PD: Krankheitsprogression, MRT: Magnetresonanztomografie, SD: Stabiler Erkrankungszustand, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
 Quellen: (29, 48)

*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 4-38: Verzerrungsaspekte für die Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrare – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AURA (D5160C00001, Ph I, Dosisexpansion)	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Aufgrund des offenen Designs war keine Verblindung vorgesehen, jedoch beruhte die Primäranalyse der Endpunkte auf der Beurteilung des radiologischen Tumorbefundes durch BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet.

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).

*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.*

Die objektive Ansprechrare war in der Phase I der AURA-Studie ein primäres Studienziel. Das Tumorsprechen war für alle 30 Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte evaluierbar. Unter der Therapie mit 80 mg Osimertinib täglich wurde für die 80 mg-Erstlinienkohorte eine Tumorsprechrare von 66,7% (95%-KI: 47,2; 82,7) zum Datenschnitt 01.08.2015 beobachtet. Ein vollständiges Ansprechen wurde für keinen Patienten und ein partielles Ansprechen für 20 Patienten berichtet. Acht Patienten (26,7%) hatten eine Krankheitsstabilisierung und zwei Patienten (6,7%) einen Krankheitsprogress (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Endpunkte bestes Gesamtansprechen und objektive Ansprechrates – weitere Untersuchungen

	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup>	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup>
Anzahl der Patienten N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
<b>Bestes Gesamtansprechen (BOR)</b>		
CR N (%)	0	0
PR N (%)	20 (66,7)	4 (100,0)
SD $\geq$ 6 Wochen N (%)	8 (26,7)	0
PD N (%)	2 (6,7)	1 (25,0)
RECIST Progression	2 (6,7)	1 (25,0)
Tod	0	0
Nicht evaluierbar	0	0
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>		
ORR N (%)	20 (66,7) 95% KI: (47,2; 82,7)	4 (100,0) 95% KI: (NC; NC)
N: Anzahl, 1L: Erstlinie, ORR: Objektive Ansprechrates, KI: Konfidenzintervall, NC: Nicht berechenbar, BOR: Bestes Gesamtansprechen, CR: Vollständiges Ansprechen, PR: Partielles Ansprechen; PD: Krankheitsprogression, SD: Stabiler Erkrankungszustand, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		
<sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Analyse-Set: Evaluable for Response Set, <sup>1</sup> Quellen: (28)		
<sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, <sup>2</sup> Quellen: (29, 30)		

Für alle vier Patienten in der Zielpopulation wurde als bestes Gesamtansprechen jeweils ein partielles Ansprechen unter der Therapie mit 80 mg Osimertinib beobachtet. (Tabelle 4-39)

Die Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten 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 bei Diagnose bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (68). Da die Patientencharakteristika aus der 80 mg-Erstlinienkohorte mit den Charakteristika von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die im Rahmen der REASON-Studie dokumentiert wurden, übereinstimmen (Tabelle 4-30), kann hinsichtlich der Patientenpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunktes PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURA Phase I	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 Evaluable for Response Population (entspricht der Safety Analyse Population)  PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet
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 4-41: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AURA (D5160C00001, Ph I, Dosisexpansion)	Nein	Nein	nein	nein	Ja	ja

Aufgrund des offenen Designs war zwar keine Verblindung vorgesehen, jedoch beruhte die Primäranalyse des Endpunktes auf der Beurteilung des radiologischen Tumorbefundes durch BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet.

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).

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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen

	<b>AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup></b>	<b>AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup></b>
Anzahl Patienten N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
Gesamtzahl Ereignisse N (%)	12 (40,0)	1 (25,0)
PFS (Monate)		
25-Perzentil	12,2	13,71
Median (95% KI)	NC (12,3, NC)	NC (NC, NC)
75-Perzentil	NC	NC
Anteil progressionsfreier Patienten (%)		
nach 3 Monaten (95%-KI)	89,9 (71,8; 96,6)	100,0 (NC, NC)
nach 6 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (NC; NC)
nach 9 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (NC; NC)
nach 12 Monaten (95%-KI)	75,1 (54,5; 87,3)	50,0 (NC; NC)
N: Anzahl, NC: Nicht berechenbar, PFS: Progressionsfreies Überleben, 1L: Erstlinienkohorte, KI: Konfidenzintervall		
<sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Analyse-Set: Evaluable for Response Set, <sup>1</sup> Quellen: (28)		
<sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, <sup>2</sup> Quellen: (30)		

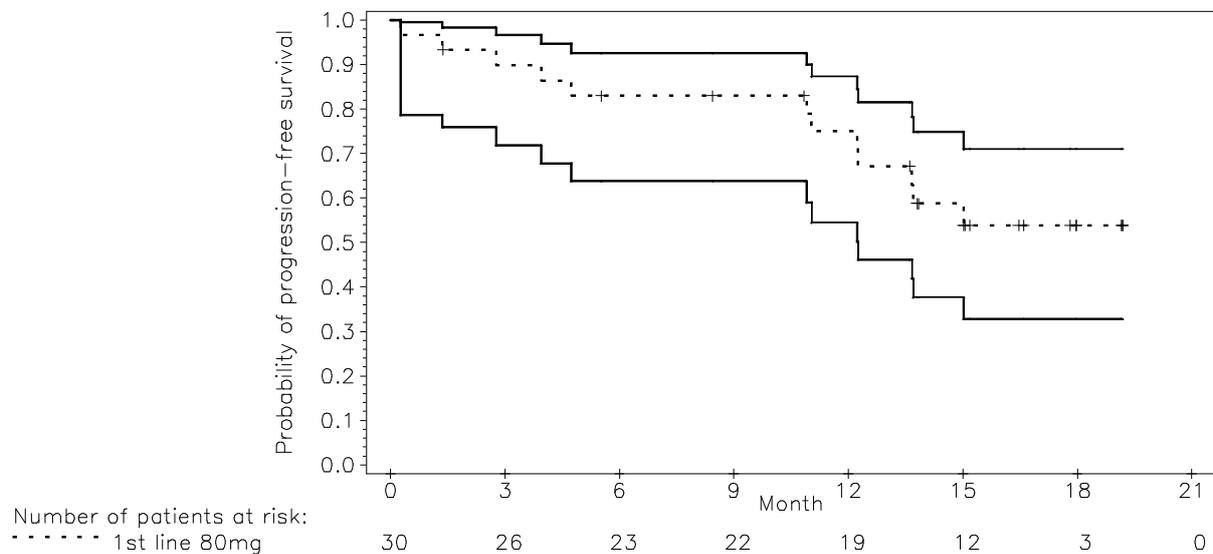
Tabelle 4-43: Erhebungen zur Progression für *de novo* T790M-mutations-positive Patienten

Parameter	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+, 80 mg Osimertinib Kapsel			
	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Anzahl Patienten N (%)	4 (100)			
Patient	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Ansprechen zum Zeitpunkt der letzten Tumormessung	PR	PD (RECIST)	PR	PR
Datum der Progression	NA	06.02.2015	NA	NA
Datum 1. Dosis	22.4.2014	17.12.2013	14.01.2014	22.05.2014
Zeit zwischen 1. Dosis und letzter Tumormessung (Tage/Monate <sup>1</sup> )	332 / 10,92	417 / 13,71	421 / 13,84	330 / 10,85
N: Anzahl, 1L: Erstlinie, NA: Nicht zutreffend, PR: Partielles Ansprechen; PD: Krankheitsprogression, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors				
<sup>1</sup> Umrechnung in Monate mit Standardmonat (30,41666)				
Datenschnitt: 01.05.2015, Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, Quellen: (30)				

Study code: D5160C00001 dose expansion

Data cut-off: 1-Aug-2015

Progression free survival, Kaplan-Meier plot, 1st line patients, 80mg cohort (with CIs)



Progression events that do not occur within 14 weeks of the last evaluable assessment (or first dose) are censored. Crosses indicate censored observations. Progression based on RECIST 1.1. The solid lines are 95% CI's. Program: S:\D9291\FILEST\MT\MT0044L Executed: 2016-03-07 at 11:58

**Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte (Datenschnitt 01.08.2015, Analyse-Set: Evaluable for Response Set, Quelle: (28))**

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte zum Datenschnitt 01.08.2015 für die 80 mg-Erstlinienkohorte aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht ermittelt werden. Für zwölf Patienten (40%) wurde bis zum Datenschnitt ein Progressionsereignis dokumentiert. Nach 3 Monaten waren 89,9% und nach 9 Monaten 83% der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib progressionsfrei (Tabelle 4-42).

Von den Patienten mit *de novo* T790M-Mutation (TKI-naive Patienten) hatte bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes ein Patient einen RECIST-Progress erlitten, der nach 13,71 Monaten Osimertinib Therapie bestätigt wurde. Drei Patienten waren ohne Krankheitsprogress, und die progressionsfreie Zeitspanne betrug bis dahin ca. 11 bis fast 14 Monate (Tabelle 4-43).

Die Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten 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 bei Diagnose bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (68). Da die Patientencharakteristika aus der 80 mg-Erstlinienkohorte mit den Charakteristika von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die im Rahmen der REASON-Studie dokumentiert wurden, übereinstimmen (Tabelle 4-30), kann hinsichtlich

der Patientenpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURA Phase I	a) <b>Unerwünschte Ereignisse:</b> Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE b) <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</b> Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE c) <b>Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:</b> Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten d) <b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad <math>\geq 3</math>:</b> Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad $\geq 3$ erlitten e) <b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad <math>\geq 3</math> und einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math>:</b> UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE-Schweregrad von $\geq 3$ auftraten f) <b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq 10\%</math>:</b> UE, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten
N: Anzahl, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (29)	

*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 4-45: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
AURA (D5160C00001, Ph I, Dosisexpansion)	nein	nein	nein	nein	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).

*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.*

Tabelle 4-46: Behandlungsdauer unter Osimertinib Therapie – weitere Untersuchungen

Mortalität	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup>	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup>
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert (SD)	13,9 (SD: 5,64)	13,3 (SD: 1,8)
Median	15,7	13,1
Min; Max	0,5; 19,5	11,3; 15,6
N: Anzahl, SD: Standardabweichung, 1L: Erstlinie		
<sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Analyse-Set: Safety Analysis Set, <sup>1</sup> Quellen: (28)		
<sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, <sup>2</sup> Quellen: (30)		

Tabelle 4-47: Behandlungsdauer für *de novo* T790M-mutations-positive Patienten

Parameter	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel			
	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Anzahl Patienten N (%)	4 (100)			
Patient	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Behandlungsdauer <sup>2</sup> (Tage/Monate <sup>1</sup> )	NA	422 / 13,9	NA	NA
Behandlungsdauer bis zum Datenschnitt <sup>3</sup> (Tage/Monate <sup>1</sup> )	375 / 12,3	422 / 13,9	473 / 15,6	345 / 11,3
N: Anzahl, NA: Nicht zutreffend, 1L: Erstlinie <sup>1</sup> Umrechnung in Monate mit Standardmonat (30,41666) <sup>2</sup> Datum letzte Dosis – Datum 1. Dosis + 1 <sup>3</sup> Datum Datenschnitt – Datum 1. Dosis Datenschnitt: 01.05.2015, Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, Quellen: (30)				

Zum Datenschnitt 01.08.2015 betrug die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib für die 80 mg-Erstlinienkohorte 15,7 Monate. Die kürzeste Behandlungsdauer betrug 0,5 Monate und die längste 19,5 Monate. (Tabelle 4-46)

In der Zielpopulation betrug die mediane Behandlungsdauer zum Datenschnitt 01.05.2015 unter Osimertinib 13,1 Monate, mit einer kürzesten Therapiedauer von 11,3 und einer längsten von 15,6 Monaten (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE Kategorien – weitere Untersuchungen

UE Kategorie	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup>	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup>
Anzahl Patienten N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
Anzahl Patienten mit UE N (%)	30 (100,0)	4 (100,0)
Anzahl Patienten mit SUE N (%)	9 (30,0)	0
Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE N (%)	4 (13,3)	0
Anzahl Patienten mit UE ≥ CTCAE Grad 3 N (%)	11 (36,7)	1 (25,0)
Anzahl Patienten mit UE ≥ CTCAE Grad 3 und ≥ 5% nach Preferred Term N (%)	Neutropenie: 2 (6,7)	0

UE Kategorie	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>1</sup>	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel <sup>2</sup>
<p>N: Anzahl, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes Ereignis, CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events, 1L: Erstlinie</p> <p>Mehrmaliges Auftreten eines bestimmten UE wird in dieser Tabelle nur als ein einziges Ereignis vermerkt.</p> <p><sup>1</sup> Datenschnitt: 01.08.2015, <sup>1</sup> Analyse-Set: Safety Analysis Set, <sup>1</sup> Quellen: (28)</p> <p><sup>2</sup> Datenschnitt: 01.05.2015, <sup>2</sup> Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, <sup>2</sup> Quellen: (30)</p>		

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: Anzahl von UE und Schweregrade für die Zielpopulation – weitere Untersuchungen

Anzahl UE und Schweregrade	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel			
	Patient A	Patient B	Patient C	Patient D
Patient				
Gesamtanzahl UE	22	27	7	22
Gesamtanzahl UE mit:				
CTCAE Grad 1 (mild)	21	21	7	15
CTCAE Grad 2 (moderat)	1	6	0	6
CTCAE Grad $\geq 3$ (schwer)	0	0	0	1
<p>N: Anzahl, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: Schwerwiegendes Ereignis, CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events, 1L: Erstlinie</p> <p>Datenschnitt: 01.05.2015, Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, Quellen: (30)</p>				

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  bei Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte – weitere Untersuchungen

UE Preferred Term	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel (N=30)
Diarrhö	18 (60,0)
Hautausschlag	14 (46,7)
Trockene Haut	12 (40,0)
Stomatitis	10 (33,3)
Nagelbettentzündung	9 (30,0)
Fatigue	8 (26,7)
Juckreiz	8 (26,7)
Verminderter Appetit	8 (26,7)
Thrombozytopenie	7 (23,3)
Übelkeit	7 (23,3)
Verstopfung	7 (23,3)

UE Preferred Term	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel (N=30)
Anämie	6 (20,0)
Husten	6 (20,0)
Mundulzeration	6 (20,0)
Schlafstörung	6 (20,0)
Unterleibsschmerzen	6 (20,0)
Akneähnliche Dermatitis	5 (16,7)
Erbrechen	5 (16,7)
Fieber	5 (16,7)
Grippeähnliche Symptome	5 (16,7)
Muskelkrämpfe	5 (16,7)
Muskel-Skelett-Brustschmerzen	5 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	5 (16,7)
Abnahme der Blutplättchenzahl	4 (13,3)
Gastritis	4 (13,3)
Gewichtsreduktion	4 (13,3)
Hämoptyse	4 (13,3)
Hautfissuren	4 (13,3)
Akne	3 (10,0)
Augentrockenheit	3 (10,0)
Bindehautentzündung	3 (10,0)
Epistaxis	3 (10,0)
Hämorrhoiden	3 (10,0)
Hand-Fuß-Syndrom	3 (10,0)
Harnwegsinfektion	3 (10,0)
Kopfschmerzen	3 (10,0)
Leukopenie	3 (10,0)
Lungenembolie	3 (10,0)
Mukosale Entzündung	3 (10,0)
Neutropenie	3 (10,0)
Oropharyngealschmerz	3 (10,0)
Pneumonitis	3 (10,0)
Verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen	3 (10,0)
N: Anzahl, 1L: Erstlinie Datenschnitt: 01.08.2015, Analyse-Set: Safety Analysis Set, Quellen: (28)	

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse: UE mit einer Häufigkeit  $\geq 10\%$  bei Patienten der Zielpopulation – weitere Untersuchungen

UE Preferred Term	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel (N=4)
Diarrhö	4 (100,0)
Trockene Haut	3 (75,5)
Verstopfung	2 (50,0)
Verminderter Appetit	2 (50,0)
Augentrockenheit	2 (50,0)
Epistaxis	2 (50,0)
Fatigue	2 (50,0)
Kopfschmerzen	2 (50,0)
Übelkeit	2 (50,0)
Fieber	2 (50,0)
Hautausschlag	2 (50,0)
Erbrechen	2 (50,0)
Bauchschmerzen	1 (25,0)
Dehydration	1 (25,0)
Abnahme der Blutplättchenanzahl	1 (25,0)
Durst	1 (25,0)
Dysgeusie	1 (25,0)
Gewichtsreduktion	1 (25,0)
Grippe	1 (25,0)
Grippeähnliche Symptome	1 (25,0)
Hämorrhoiden	1 (25,0)
Harnwegsinfektion	1 (25,0)
Hautfissuren	1 (25,0)
Husten	1 (25,0)
Hypertension	1 (25,0)
Juckreiz	1 (25,0)
Kognitive Erkrankung	1 (25,0)
Lokale Infektion	1 (25,0)
Mukosale Entzündung	1 (25,0)
Mundtrockenheit	1 (25,0)
Mundulzeration	1 (25,0)
Muskelkrämpfe	1 (25,0)

UE Preferred Term	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel (N=4)
Nachtschweiß	1 (25,0)
Neuralgie	1 (25,0)
Orale Candidiasis	1 (25,0)
Oropharyngealschmerz	1 (25,0)
Parästhesie	1 (25,0)
Periorbitales Ödem	1 (25,0)
Pneumonitis	1 (25,0)
Postlaminektomiesyndrom	1 (25,0)
Schlaflosigkeit	1 (25,0)
Schwerhörigkeit	1 (25,0)
Schwindel	1 (25,0)
Sehbehinderung	1 (25,0)
Sinustachykardie	1 (25,0)
Stomatitis	1 (25,0)
Schüttelfrost	1 (25,0)
Zahnschmerzen	1 (25,0)
N: Anzahl, 1L: Erstlinie Datenschnitt: 01.05.2015, Analyse-Set: vier evaluierbare Patienten, Quellen: (30)	

In beiden Gruppen wurde für alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Das Auftreten von UE bei allen oder fast allen Patienten wird in onkologischen Studien insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht die Schwere der Erkrankung. In der Erstlinienkohorte wurde bei neun Patienten (30%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und bei 4 Patienten (13,3%) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Therapie mit Osimertinib führte, beobachtet. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei 11 Patienten (36,7%) auf und Neutropenie wurde als einziges schwere UE auf Preferred Term Ebene mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  bei zwei Patienten (6,7%) beobachtet.

In der Zielpopulation der Patienten mit *de novo* T790M-Mutation (TKI-naive Patienten) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nicht auf. Ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurde bei einem Patienten beobachtet. Die bei diesen Patienten dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren überwiegend mild und moderat.

Es gab keine unerwünschte Ereignisse mit Ausgang Tod in beiden Patientengruppen (s. auch Tabelle 4-36).

Eine Gesamtübersicht der unerwünschten Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  berichtet wurden, sind in Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51 sowohl für die 80 mg-Erstlinienkohorte als auch für die *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten dargestellt. Aufgrund der vorläufigen Datenlage zu unerwünschten Ereignissen für diese zwei sehr kleinen Patientenpopulationen, insbesondere für die *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten, werden unerwünschte Ereignisse mit  $\geq 10\%$  Häufigkeit gemeinsam beschrieben. Bei prozentualer Betrachtung so kleiner Fallzahlen resultiert eine hohe Anzahl von unerwünschten Ereignissen, und in der Zielpopulation werden somit alle beobachteten unerwünschten Ereignisse in dieser Kategorie aufgeführt, da ein Patient 25% entspricht.

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse betrafen Schleimhäute, Haut und Nägel. *Diarrhö* trat am häufigsten auf, in der 80 mg-Erstlinienkohorte bei 60% der Patienten und bei allen Patienten mit *de novo* T790M-Mutation. Weitere sehr häufige UE, die bei über 30% der Patienten in der Erstlinienkohorte und bei mehr als zwei Patienten mit *de novo* T790M-Mutation berichtet wurden, waren *Hautausschlag*, *trockene Haut* und *Nagelbettentzündungen*.

Weitere bei  $\geq 10\%$  der Patienten (80 mg-Erstlinienkohorte und Zielpopulation) dokumentierte unerwünschte Ereignisse waren *Juckreiz*, *akneähnliche Dermatitis/Akne*, *Hautfissuren*, *Mundulzeration*, *Mundtrockenheit*, *mukosale Entzündung/ Stomatitis*, *orale Candidiasis*, *Fatigue*, *Schlafstörung/ Schlaflosigkeit*, *Unterleibsschmerzen/ Bauchschmerzen*, *Muskelkrämpfe*, *Muskel-Skelett-Brustschmerzen*, *Erbrechen*, *Übelkeit*, *verminderter Appetit*, *Gastritis*, *Gewichtsreduktion*, *Dehydration*, *Durst*, *Dysgeusie*, *Verstopfung*, *Husten*, *Hämoptyse*, *Pneumonitis*, *Lungenembolie*, *Fieber*, *grippeähnliche Symptome/Grippe*, *Schüttelfrost*, *Infektion der oberen Atemwege*, *Nachtschweiß*, *Augentrockenheit*, *Bindehautentzündung*, *Sehbehinderung*, *periorbitales Ödem*, *Epistaxis*, *Hämorrhoiden*, *Kopfschmerzen*, *kognitive Erkrankung*, *Hand-Fuß-Syndrom*, *Neuralgie*, *Parästhesie*, *Schwindel*, *Oropharyngealschmerz*, *Schwerhörigkeit*, *Postlaminektomie-Syndrom*, *Zahnschmerzen*, *Harnwegsinfektion*, *lokale Infektion*, *Leukopenie/ verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen*, *Neutropenie*, *Thrombozytopenie/Abnahme der Blutplättchenanzahl*, *Anämie*, *Hypertension* und *Sinustachykardie* (Tabelle 4-1, Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51).

Das vorläufige Sicherheitsprofil für die Patienten der Erstlinienkohorte stimmt mit dem Sicherheitsprofil überein, das in der deutlich größeren Patientenpopulation (N=411) der TKI-vorbehandelten T790M-mutations-positiven Patienten unter einer Osimertinib Therapie mit 80 mg täglich in der AURA-Studie Phase II (D5160C00001) und der AURA2-Studie (D5160C00002) beobachtet wurde (Modul 4A).

Die Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten 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 bei Diagnose bereits im Krankheitsstadium IV (metastasierend). Das mittlere Alter der Patienten liegt bei etwa 66 Jahren (68). Da die Patientencharakteristika aus der 80 mg-Erstlinienkohorte mit den Charakteristika von Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC, die im Rahmen der REASON-Studie dokumentiert wurden, übereinstimmen (Tabelle 4-30), kann hinsichtlich

der Patientenpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.5 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.*

Trifft nicht zu.

#### **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, 4.3.2.1 und 4.3.2.2) 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 Patientenpopulation in der identifizierten Studie entspricht der vom G-BA bestimmten Teilpopulation a) (27). Es werden hier Patienten beschrieben, die *de novo* T790M-mutationspositiv sowie TKI-naiv sind und auch keine chemotherapeutische Vorbehandlung für das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC erhalten haben. Für Patienten der Teilpopulation b) mit platinbasierter Chemotherapie-Vorbehandlung und *de novo* T790M-Mutation liegen aus der einzigen als relevant identifizierten Studie keine Daten vor.

In die 80 mg-Erstlinienkohorte der Phase I der AURA-Studie wurden 30 EGFR-mutationspositive Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC eingeschlossen, die keine vorherige TKI-Behandlung oder Chemotherapie erhalten haben. In dieser Kohorte hatten vier der TKI-naiven Patienten eine positive *de novo* T790M-Mutation, sie bilden die Zielpopulation.

Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf zwei Datenschnitten: 01. Mai 2015 (Studienbericht) und 01. August 2016 (Zusatzanalysen für einzelne Endpunkte der 80 mg-Erstlinienkohorte).

Die Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte und der Zielpopulation waren im Median 62,5 Jahre alt. 76,6% waren Asiaten und 20,0% waren weiß. Die Mehrheit der Patienten war T790M-mutationsnegativ (21 Patienten), vier Patienten waren *de novo* T790M-mutationspositiv und bei fünf Patienten war der T790M-Mutationsstatus unbekannt. Für beide Patientengruppen wurden Ergebnisse zu Todesfällen im Beobachtungszeitraum der Studie, für die objektive Ansprechrates und das beste Gesamtansprechen, das progressionsfreie Überleben und zu unerwünschten Ereignissen präsentiert.

Im Beobachtungszeitraum der Studie, definiert ab Einschluss des ersten Patienten am 17.12.2013 in die 80 mg-Erstlinienkohorte bis zum Datenschnitt 01.08.2015, ist in der 80 mg-Erstlinienkohorte inklusive der Zielpopulation (*de novo* T790M-mutations-positiv, TKI-naiv) kein Patient verstorben. Eine systematische Nachbeobachtung der Patienten nach einer bestätigten Progression bezüglich Gesamtüberleben erfolgte in der Phase I der AURA-Studie nicht.

Die objektive Ansprechrate war in der Phase I der AURA-Studie ein primäres Studienziel. In der 80 mg-Erstlinienkohorte wurde eine Tumoransprechrage von 66,7% (95%-KI: 47,2; 82,7) zum Datenschnitt 01.08.2015 beobachtet. Für alle vier Patienten in der Zielpopulation wurde als bestes Gesamtansprechen jeweils ein partielles Ansprechen beobachtet (Datenschnitt 01.05.2015).

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte zum Datenschnitt 01.08.2015 für die 80 mg-Erstlinienkohorte aufgrund einer zu geringen Anzahl von Ereignissen nicht ermittelt werden. Für zwölf Patienten (40%) wurde ein Progressionsereignis dokumentiert. Nach 3 Monaten waren 89,9% und nach 9 Monaten 83,0% der Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib progressionsfrei. In der Zielpopulation hatte bis zum Datenschnitt 01.05.2015 ein Patient einen Progress erlitten, der nach 13,7 Monaten Osimertinib-Therapie bestätigt wurde. Drei Patienten waren seit ca. 11 bis 14 Monaten ohne Krankheitsprogress.

Für alle Patienten in beiden Gruppen wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Das Auftreten von UE bei allen oder fast allen Patienten wird in onkologischen Studien insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht, dass es sich um schwer erkrankte Patienten handelt. In der 80 mg-Erstlinienkohorte hatten neun Patienten (30%) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und vier Patienten (13,3%) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Osimertinib-Therapie führte. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei elf Patienten (36,7%) auf. Neutropenie wurde als einziges schweres UE auf Preferred Term Ebene mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$  bei zwei Patienten (6,7%) beobachtet. In der Zielpopulation wurden sowohl keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als auch keine unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch berichtet. Ein schweres unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad  $\geq 3$  wurde bei einem Patienten beobachtet. In beiden Patientengruppen gab es keine unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge.

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse mit  $\geq 10\%$  Häufigkeit betrafen Schleimhäute, Haut und Nägel. *Diarrhö* trat am häufigsten auf, in der Erstlinienkohorte bei 60% der Patienten und bei allen Patienten mit *de novo* T790M-Mutation. Weitere sehr häufige unerwünschte Ereignisse, die bei über 30% der Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und bei mehr als zwei Patienten mit *de novo* T790M-Mutation berichtet wurden, waren *Hautausschlag*, *trockene Haut* und *Nagelbettentzündungen*.

Das vorläufige Sicherheitsprofil für die Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte stimmt mit dem Sicherheitsprofil überein, das in der deutlich größeren Patientenpopulation (N=411) der TKI-vorbehandelten T790M-mutations-positiven Patienten unter einer Osimertinib-Therapie

mit 80 mg täglich in der Phase II der AURA-Studie (D5160C00001) und der AURA2-Studie (D5160C00002) beobachtet wurde (siehe Modul 4A).

#### **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.*

Gemäß den Vorgaben aus der Verfahrensordnung des G-BA §5, Abs 6 handelt es sich bei der vorgelegten AURA-Studie (D5160C00001, Phase I) um eine einarmige Interventionsstudie des Evidenzlevels IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“.

##### **Studienqualität**

Bei der Zulassungsstudie AURA (D5160C00001) handelt es sich um eine einarmige multizentrische offene Interventionsstudie der Phase I/II, die erstmalig klinisch die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC untersucht.

Die AURA-Studie Phase I/II wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Um die Sicherheit der Patienten und eine hohe Datenqualität und -validität zu gewährleisten, wurde die Studie während der gesamten Studiendauer kontinuierlich und engmaschig 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.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien nicht durchgeführt, da diese potenziell als hoch verzerrt gelten. 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.

Somit weist die Studie eine hohe interne Validität auf.

### Validität der Endpunkte

Die AURA-Studie umfasst insgesamt drei Teile: Phase I mit Dosiseskulation (N=31) und Dosisexpansion (N=252) und Phase II mit Dosisextension (N=201). Im vorliegenden Modul wird jedoch ausschließlich die Erstlinienkohorte mit 80 mg Osimertinib als Kapsel (80 mg-Erstlinienkohorte) des Dosisexpansions-Teils betrachtet, in die 30 nicht vorherbehandelte EGFR-mutations-positive Patienten, von denen vier *de novo* T790M-mutations-positiv waren (Zielpopulation), eingeschlossen wurden.

Die Zielpopulation von TKI-naiven *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten, wurde vom G-BA in folgende Teilpopulationen unterteilt a) nicht vorherbehandelte Patienten und b) mit platinbasierter Chemotherapie vorherbehandelte Patienten (27). Die für die Zielpopulation vorgelegten Daten aus der vorliegenden Studie beziehen sich auf Patienten, die zuvor keine Chemotherapie erhalten haben (Teilpopulation a). Daten für mit platinbasierter Chemotherapie vorherbehandelte Patienten gingen nicht aus der vorliegenden Studie hervor und wurden nicht vorgelegt. Aufgrund des Wirkmechanismus ist jedoch zu erwarten, dass die Effektivität von Osimertinib nicht durch eine Vorbehandlung oder Therapielinie beeinflusst wird und daher genauso bei EGFR TKI-vorbehandelten als auch bei EGFR TKI-naiven Patienten gegeben ist. Dies wird auch durch die EMA geschlussfolgert, die den positiven Behandlungseffekt von Osimertinib in einer breiten Indikation unterstützt (24).

Es wurden für die Nutzenbewertung Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt. Der Endpunkt Todesfälle im Beobachtungszeitraum der Studie ist eindeutig definiert und kann daher auch bei fehlender Verblindung objektiv gemessen werden. Die Endpunkte bestes Gesamtansprechen, objektive Ansprechrate und progressionsfreies Überleben basieren auf einer objektiven Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee oder den Prüfarzt bzw. Radiologen. Die Evaluierung des Tumorstatus und des Therapieansprechens erfolgte dabei mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1), sodass die Daten zu den Endpunkten bestes Gesamtansprechen, objektive Ansprechrate und progressionsfreies Überleben insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die RECIST-Kriterien sind für einarmige Studien besonders restriktiv, da in diesen eine Bestätigung des Tumoransprechens gefordert wird, um ein vollständiges oder partielles Ansprechen zu erreichen (52, 53).

Für das Sicherheitsprofil von 80 mg Osimertinib in der Erstlinientherapie von TKI-naiven EGFR-mutations-positiven und *de novo* T790M-mutations-positiven Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem Dosisexpansions-Teil der AURA-Studie dargestellt. Der Beobachtungszeitraum, in dem unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden, umfasste die Zeit von der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28 Tage) nach Absetzen der Studienmedikation und ggf. darüber hinaus, falls ein unerwünschtes Ereignis noch nicht abgeklungen war. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in Kategorien als auch auf der Ebene einzelner MedDRA (Version 17.1) Preferred Terms (PT) inklusive Angaben zum Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE) Schweregrad (Version 4.0) und zur Häufigkeit. Ferner zeigen die vorgelegten Ergebnisse für die Kategorie jegliche unerwünschte Ereignisse eindeutig, dass vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere alle onkologischen Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfahren.

### **Aussagekraft der vorgelegten Nachweise**

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 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 (25).

Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Osimertinib liegen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit keine Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Studien vor. Die beiden einarmigen Studien AURA (D5160C00001, Phase I/II) und AURA2 (D5160C00002, Phase II) bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib. Für diesen Fall sieht § 5 Abs. 3 AM-NutzenV vor, dass Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind (25). Die vorgelegten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung von TKI-naiven *de novo* T790M-mutationspositiven Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC beruhen daher auf deskriptiven Daten von vier Patienten aus der Phase I der AURA-Studie. Diese limitierte Datenlage ermöglicht keine Vergleiche und wird als vorläufig angesehen.

### **Fazit**

In der Gesamtschau der vorgelegten Ergebnisse können die vorläufigen Daten trotz der sehr kleinen Patientenanzahl als valide angesehen werden. Vor dem Hintergrund der besonders niedrigen Prävalenz von *de novo* EGFR T790M-Mutationen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und der Tatsache, dass die hier präsentierten Ergebnisse die einzigen verfügbaren Daten für diese spezielle Patientenpopulation darstellen, kann die Ergebnissicherheit der Evidenz maximal als Anhaltspunkt betrachtet werden.

### **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.*

Es wurde im Beratungsgespräch beim G-BA eine Unterteilung der Patienten mit *de novo* T790M-Mutation in die Populationen a) nicht vorbehandelte und b) mit platinbasierter Kombinationschemotherapie vorbehandelte Patienten vorgenommen (27). Die in diesem Modul vorgelegten Daten beziehen sich auf Patienten, die zuvor keine Therapielinie für das fortgeschrittene Stadium erhalten haben (Teilpopulation a).

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen nicht vorbehandelten Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation zuzulassen, basierte neben dem Wirkungsmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Ansprechraten unter einer Osimertinib-Therapie besser sind als bei einer Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber TKI (Gefitinb, Erlotinb), so dass diese dementsprechend nicht mehr am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation ist (24).

Im EPAR wird ein einfacher Vergleich zur Wirksamkeit von Osimertinib gegenüber Chemotherapie geführt. Dazu wurde die LUX-Lung 3 Studie, die als aktuellste Studie Afatinib versus Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed in der Erstlinie bei Patienten mit EGFR-mutierten NSCLC untersucht, herangezogen. Die objektive Ansprechrate der Chemotherapie betrug in der LUX-Lung 3 Studie 23% mit einer medianen Ansprechdauer von 5,5 Monaten (44). Weiterhin wurden im EPAR die European Tarceva versus Chemotherapy (EURTAC)-Studie und die Iressa Pan-Asia Study (IPASS)-Studie herangezogen. In der EURTAC-Studie, in der Erlotinib versus Cisplatin/Carboplatin in

Kombination mit Docetaxel verglichen wurde, betrug die objektive Ansprechrates unter der Chemotherapie 15% (45), und in der IPASS-Studie, in der Gefitinib versus Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel untersucht wurde, wurde eine Ansprechrates von 47% (46) für die Chemotherapie berichtet (24).

Tabelle 4-52: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für die AURA-Studie 80 mg Erstlinien-Kohorte und *de novo* T790M-mutations-positive Patienten, LUX-Lung 3 Studie, EURTAC-Studie, IPASS-Studie

Studie Quelle (n)	AURA Phase I (29, 30)		LUX-Lung 3 (44)		EURTAC <sup>1</sup> (45)		IPASS (46)	
	1L EGFR+	1L <i>de novo</i> T790M+	1L EGFR+	1L EGFR+	1L EGFR+	1L EGFR+	1L EGFR+	1L EGFR+
	Osimertinib N=30	Osimertinib N=4	Afatinib N=230	Cis+Pem N=115	Erlotinib N=86	SOC CT N=87	Gefitinib N=132	Car+Pac N=129
ORR (%)	66,7	100,0	56	23	58	15	71,2	47,3
mPFS (Monate)	NC	NC	11,14	6,90	9,7	5,2	-	-
Ohne Progress nach 12 Monaten (%)	75,1	50,0	-	-	40	10	-	-
UE (%)	100,0	100,0	-	-	98	99	-	-
SUE (%)	30,0	0	-	-	32	30	-	-
UE mit Therapie- abbruch (%)	13,3	0	8	12	13	23	-	-
UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (%)	36,7	25,0	49	48	45	67	-	-
1L: Erstlinie, Cis: Cisplatin, Pem: Pemetrexed, Car: Carboplatin, Pac: Paclitaxel, SOC CT: Standard of Care Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin und Docetaxel), ORR: objektive Ansprechrates, PFS: progressionsfreies Überleben, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events <sup>1</sup> Intention To Treat Population, finale Analyse mit Datenschnitt 26.01.2011								

Betrachtet man die in diesem Modul präsentierten Ergebnisse aus der AURA-Studie für die 80 mg-Erstlinienkohorte und die Zielpopulation von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation gegenüber den im EPAR exemplarisch gewählten Erstlinien-Studien, die einen TKI versus Chemotherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positiven NSCLC untersuchten, so zeigt sich, dass die vorläufigen Ergebnisse von Osimertinib in der Erstlinien-Therapie auf eine vergleichbare Wirksamkeit wie TKI und ein bessere Wirksamkeit als Chemotherapie hindeuten. Unter der TKI-Therapie wurde in den Studien eine objektive Ansprechrates zwischen 56 bis 71% erreicht und für die Chemotherapie eine Ansprechrates zwischen 15 bis 47% (44-46), für Osimertinib betrug die Ansprechrates 66% in der 80 mg-Erstlinienkohorte und von den Patienten mit *de novo* T790M-Mutation sprachen alle an. Nach 12 Monaten waren unter Osmertinib 75% der Patienten in der 80 mg-Erstlinienkohorte und zwei in der

Zielpopulation ohne Progress, unter einer Erlotinib-Therapie waren es 40% und unter Chemotherapie nur 10% der Patienten (45).

Im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse wurde bei allen oder fast allen Patienten in der AURA-Studie und der EURTAC-Studie ein Ereignis beobachtet (45). Das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses bei allen oder fast allen Patienten wird in onkologischen Studien insbesondere in fortgeschrittenen und metastasierenden Krankheitsstadien überwiegend beobachtet und verdeutlicht, dass es sich um schwer erkrankte Patienten handelt. Die Anzahl von Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war mit 30% in der AURA-Studie und mit 32% unter TKI und 30% unter Chemotherapie in der EURTAC-Studie vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse die zu einem Therapieabbruch führten, wurden unter TKI-Therapie bei 8 bis 13% und unter Chemotherapie bei 12 bis 23% der Patienten berichtet (44, 46). In der 80 mg-Erstlinienkohorte mit Osimertinib hatten 13% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis mit Therapieabbruch. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad  $\geq 3$  traten unter TKI bei 45 bis 49% und unter Chemotherapie bei 48 bis 67% der Patienten auf, unter Osimertinib traten schwere unerwünschte Ereignisse bei ca. 37% der Patienten der 80 mg-Erstlinienkohorte auf. Auch im Hinblick auf die Sicherheit deuten die vorläufigen Ergebnisse darauf hin, dass eine Erstlinientherapie mit Osimertinib gleichwertig zu anderen TKI ist und gegenüber Chemotherapie einen Vorteil zeigt, insbesondere im Hinblick auf das Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen.

In den drei herangezogenen Studien erzielten die EGFR TKI im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie ein deutlich verlängertes progressionsfreies Überleben sowie höhere Tumoransprechraten und waren besser verträglich. Es kann somit angenommen werden, dass auch Osimertinib, aufgrund der Hinweise auf Gleichwertigkeit zu TKI, in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation einer Chemotherapie überlegen ist. Unter der Annahme, dass Osimertinib auch nur eine vergleichbare Wirksamkeit wie eine Chemotherapie hätte, wäre es aufgrund des besseren Sicherheitsprofils trotzdem noch die bessere Therapieoption (24).

Aus diesen Gründen stellt Osimertinib für TKI-naive Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation unabhängig von der Therapielinie und der Vorbehandlung eine weitere Therapieoption dar. Auf Basis des molekularen Wirkungsmechanismus von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation, den Hinweisen zur Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie und der unterstützenden Daten aus der Phase I der AURA-Studie besteht ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.**

#### 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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des EGFR „Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI“ (TKI-naive Patienten)	nicht quantifizierbar

#### 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 4.3.2.1) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.2) 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit nachgewiesener *de novo* EGFR T790M-Mutation, die zuvor keine 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 Studie AURA (D5160C00001, Ph I, Dosisexpansion) 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 bedingt durch das einarmige Studiendesign nicht durchführbar. Um dennoch unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz eine Aussage zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib treffen zu können, wurden die Ergebnisse berichtet und im Kontext der Zulassung und der aktuellen Evidenz für diese Patientenpopulation diskutiert.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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	Quellen
AURA (D5160C00001), Ph I; Dosisexpansion  (NCT01802632)	Studienprotokoll inkl. Amendments (49-51) Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 16. Dezember 2014 (48) Studienbericht für Phase I, Edition 2 vom 14. September 2015 (29) Appendix 12.2 Subject Data Listings (30) File Note zur Zuordnung zu den Studien-Patientennummern (E-code) (67) Zusatzauswertung der AURA Ph I Dosisexpansion mit Datenschnitt 01.08.2015 (28) Registereinträge: clinicaltrials.gov (63), clinicaltrialsregister.eu (64), ICTRP (65), PharmNet.Bund (66)
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Goeckenjan 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. Yu HA, Arcila ME, Harlan Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *J Thorac Oncol*. 2014;9(4):554-8.
12. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: November 2012]. 2012.
13. Bendalis GmbH. Fachinformation Bendarelbin 10 mg/ml (Vinorelbin) [Stand: Oktober 2013]. 2013.
14. Teva GmbH. Fachinformation Carboplatin-GRY® 10 mg/ml [Stand: März 2015]. 2015.
15. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
16. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Docetaxel Accord 20mg/ml [Stand: Juli 2014]. 2014.
17. Cell Pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
18. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 40 mg/ml [Stand: März 2013]. 2013.
19. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
20. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin 2 medac [Stand: März 2014]. 2014.
21. HEXAL AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL® [Stand: September 2005]. 2005.
22. Hikma Farmacêutica Portugal S. A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2014]. 2014.
23. 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.
24. European Medicines Agency. Assessment report, TAGRISSO, International non-proprietary name: OSIMERTINIB, Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.
25. 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. [Zuletzt

- aktualisiert; abgerufen am 10.02.2016]; Abrufbar unter: [http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/\\_5.html](http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html).
26. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02296125 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-188. 2016.
  28. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Zusatzanalysen der AURA Ph I mit Soft Lock 01. Aug 2015. 2016.
  29. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 14. 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 I component) (D5160C00001). 2015.
  30. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Appendix 12.2 Subject Data Listings (AURA; Phase I component) (D5160C00001). 2015.
  31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05. 2011.
  32. 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.
  33. 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.
  34. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Procedure No. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. European Medicines Agency. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 25.02.2016]; Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf).
42. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. 2002 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 25.02.2016]; Abrufbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf).
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden. 2015.
44. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34. Epub 2013/07/03.
45. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46. Epub 2012/01/31.
46. 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):990-8.
47. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
48. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report Appendix 12.1.9 Documentation of Statistical Methods and Supporting Statistical Analysis (Edition 2 vom 16. Dezember 2014) (AURA; Phase I component) (D5160C00001) 2014.
49. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report Appendix 12.1.1 Protocol ( 30. November 2012) and Protocol Amendments - (AURA; Phase I component) (D5160C00001) 2015.
50. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol Amendment 5 - 27. April 2015 (AURA; Phase I component) (D5160C00001) 2015.

51. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Revised Clinical Study Protocol (Edition Number 4) -Study Code D5160C00001 Date 27 April 2015. 2015.
52. 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 (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
53. Therasse P, Arbuck 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.
54. 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.
55. 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.
56. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Inlyta (Axitinib). Procedure No. EMA/293828/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
57. 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.
58. 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.
59. Bundesverfassungsgericht. Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1 - 69). 2005 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 10.02.2016]; Abrufbar unter: [http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206\\_1bvr034798.html](http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html).
60. 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.
61. 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 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am]; Abrufbar unter: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
62. 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.
63. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01802632 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
64. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.

65. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EUCTR2012-004628-39-DE D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
66. PharmNetBund. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 16.12.2015]. 2015.
67. AstraZeneca GmbH. Filenote Zuordnung Patient ABCE zum Ecode. 2016.
68. 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.

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

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1948 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>Bezug</b>	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93; ME60; EM74	53.456.250
2	CCTR93	890.921
3	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	3
4	FT=OSIMERTINIB	0
5	FT=TAGRISSE	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 <sup>a</sup>	6 AND 12	2
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

<b>Datenbankname</b>	ME60 (Medline)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1960 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (47) <sup>a</sup>	
<b>Bezug</b>	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien <sup>b</sup>	
<b>#<sup>b</sup></b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
140	ME60	25.570.248
15	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	39
16	FT=OSIMERTINIB	2
17	FT=TAGRISSE	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 <sup>c</sup>	26 AND 30	3
32 <sup>d</sup>	DT=CLINICAL TRIAL	494.243
33 <sup>d</sup>	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.365
34 <sup>d</sup>	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.249
35 <sup>d</sup>	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.938.290
36 <sup>d</sup>	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.290.280
37 <sup>d</sup>	32 TO 36	9.942.232
38 <sup>d</sup>	26 AND 37	22
Medline Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
39 <sup>d</sup>	38 NOT 31	19
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte 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>		

<b>Datenbankname</b>	EM74 (Embase)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (47) <sup>a</sup>	
<b>Bezug</b>	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien <sup>b</sup>	
<b>#<sup>b</sup></b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
40	EM74	26.995.081
41	CT=AZD9291	116
42	FT=(AZD9291 OR AZD 9291)	127
43	FT=OSIMERTINIB	53
44	FT=TAGRISSE	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 <sup>c</sup>	CT=CLINICAL TRIAL	857903
61 <sup>c</sup>	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	66389
62 <sup>c</sup>	CT=CLINICAL STUDY	115643
63 <sup>c</sup>	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI)	10236193
64 <sup>c</sup>	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	3920355
65 <sup>c</sup>	60 TO 64	10517095
66 <sup>c</sup>	54 AND 65	102
67 <sup>c</sup>	66 NOT 59	83

<b>Entfernung von Duplikaten</b>		
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 <sup>d</sup>	59 AND 70	17
EMBASE Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
72 <sup>c</sup>	67 AND 70	75
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte 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**

<b>Datenbankname</b>	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1948 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>Bezug</b>	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.		

<b>Datenbankname</b>	ME60 (Medline)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1960 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (47) <sup>a</sup>	
<b>Bezug</b>	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
<b>#<sup>b</sup></b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 <sup>c</sup>	DT=CLINICAL TRIAL	494.243
33 <sup>c</sup>	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	173.365
34 <sup>c</sup>	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.249
35 <sup>c</sup>	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	9.938.290
36 <sup>c</sup>	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.290.280
37 <sup>c</sup>	32 TO 36	9.942.232
38 <sup>c</sup>	26 AND 37	22
Medline Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
39 <sup>c</sup>	38 NOT 31	19
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte 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>		

<b>Datenbankname</b>	EM74 (Embase)	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (47) <sup>a</sup>	
<b>Bezug</b>	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
<b>#<sup>b</sup></b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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 <sup>c</sup>	RANDOM?/(TI; AB)	1031496
56 <sup>c</sup>	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	360296
57 <sup>c</sup>	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	163153
58 <sup>c</sup>	55 TO 57	1253924
59 <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	54 AND 65	102
67	66 NOT 59	83
<b>Entfernung von Duplikaten</b>		
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 <sup>c</sup>	59 AND 70	17
EMBASE Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
72 <sup>d</sup>	67 AND 70	75
<p>a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte 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>		

**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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Term] Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	32

<b>Studienregister</b>	EU clinical trials register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
<b>Treffer</b>	8

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
<b>Treffer</b>	33

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	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]
<b>Treffer</b>	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 Untersuchungen**

<b>Studienregister</b>	<b>clinicaltrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search Term] Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	32

<b>Studienregister</b>	<b>EU clinical trials register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
<b>Treffer</b>	8

<b>Studienregister</b>	<b>ICTRP Search Portal</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Search]
<b>Treffer</b>	33

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2015
<b>Suchstrategie</b>	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]
<b>Treffer</b>	4

### 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 <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
1	Castellanos EH, Horn L, Castellanos EH, Horn L. Generations of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Perils and Progress. <i>Current Treatment Options in Oncology</i> . 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. <i>Journal of medicinal chemistry</i> . 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. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2015; 372(18):1689-99.	Studienpopulation (keine Information zu TKI-naiven Patienten)
4	Stinchcombe TE, Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. <i>F1000Prime Reports</i> . 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

<b>Nr.</b>	<b>Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente<sup>a</sup></b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1	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 160 mg)
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.	Studienpopulation (keine Information zu TKI-naiven Patienten)
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.	Studienpopulation (keine Information zu TKI-naiven Patienten)
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.		

#### 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 <sup>a</sup>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944</a>	Studienpopulation
3	NCT01802632 (D5160C00001, <b>AURA</b> )	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. 19-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632</a>	Studientyp (keine RCT)
4	NCT02143466	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. 31-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466</a>	Intervention
5	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. 23-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852</a>	Studienpopulation
6	NCT02151981 (D5160C00003, <b>AURA3</b> )	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981</a>	Studienpopulation
7	NCT02224053	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. 15-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
9	NCT02529995	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. 20-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995</a>	Studienpopulation
10	NCT02094261 (D5160C00002, <b>AURA2</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261</a>	Studienpopulation
11	NCT02442349	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. 12-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349</a>	Studienpopulation
12	NCT02096679	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. 1-10-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679</a>	Studienpopulation
13	NCT02454933 (D5165C00001, <b>CAURAL</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733</a>	Studienpopulation
20	NCT02296125 (D5160C00007, <b>FLAURA</b> )	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
21	NCT02511106 (D5164C00001, <b>ADAURA</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
22	NCT02474355 (D5160C00022, <b>ASTRIS</b> )	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M-Mutation NSCLC. 8-12-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355</a>	Studienpopulation
23	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: T790M-Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. 6-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990</a>	Studienpopulation
24	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. 30-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)
26	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. 31-10-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
-	-	-	Duplikate*
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
-	-	-	Duplikate*
<i>PharmNet.Bund</i>			
-	-	-	Duplikate*
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt.</p> <p>*Ausschlussgrund Duplikate: Alle Einträge in den Registern wurden auf zusätzliche Studien geprüft. Es waren nur Duplikate zu den schon gelisteten zu finden.</p> <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>: Daten Registration</p> <p><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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944</a>	Studienpopulation
3	NCT02143466	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. 31-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
4	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. 23-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852</a>	Studienpopulation
5	NCT02151981 (D5160C00003, <b>AURA3</b> )	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 8-10-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981</a>	Studienpopulation
6	NCT02224053	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. 15-1-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)  Intervention (160 mg)
8	NCT02529995	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. 20-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995</a>	Studienpopulation
9	NCT02094261 (D5160C00002, <b>AURA2</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261</a>	Studienpopulation
10	NCT02442349	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. 12-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349</a>	Studienpopulation
11	NCT02096679	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. 1-10-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679</a>	Studienpopulation
12	NCT02454933 (D5165C00001, <b>CAURAL</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933</a>	Studienpopulation
13	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770</a>	Studienpopulation
14	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016</a>	Studienpopulation

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
15	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234</a>	Studienpopulation
16	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883</a>	Studienpopulation
17	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247</a>	Studienpopulation
18	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733</a>	Studienpopulation
19	NCT02511106 (D5164C00001, <b>ADAURA</b> )	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106</a>	Studienpopulation (keine Patienten mit Stadium IIIb und IV)
20	NCT02474355 (D5160C00022, <b>ASTRIS</b> )	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M-Mutation NSCLC. 8-12-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355</a>	Studienpopulation
21	NCT02368990	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: T790M-Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. 6-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990</a>	Studienpopulation
22	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. 30-7-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671</a>	Intervention (Osimertinib gefolgt von MEDI4736)
24	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. 31-10-2014. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778</a>	Intervention
26	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722</a>	Studienpopulation
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964</a>	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346</a>	Studienpopulation
31	NCT02296125 (D5160C00007, <b>FLAURA</b> )	AstraZeneca Parexel. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18-11-2015. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125</a>	Publikationstyp (keine Daten, Studie läuft noch)

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien <sup>a</sup>	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
-	-	-	Duplikate*
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
-	-	-	Duplikate*
<i>PharmNet.Bund</i>			
-	-	-	Duplikate*
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt.</p> <p>*Ausschlussgrund Duplikate: Alle Einträge in den Registern wurden auf zusätzliche Studien geprüft. Es waren nur Duplikate zu den schon gelisteten zu finden.</p> <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>: Daten Registration</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</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 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase I, Dosisexpansion) nach Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Titel und Zusammenfassung</b>		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>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)</p> <p>Phase I/II, <i>Open- Label</i>, Multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und der Anti-Tumoraktivität in ansteigenden Dosen von AZD9291 in Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, welche nach vorangegangener Therapie mit Inhibitoren des Epidermalen Wachstumsfaktors eine Krankheitsprogression erfahren haben</p>
<b>Einleitung</b>		
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 (AZD9291) ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten einer T790M-bedingten TKI-Resistenz inhibiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<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-mutationspositiven NSCLC, die unter vorheriger Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben. Es gab jedoch auch eine Erstlinienkohorte.</p> <p>Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I Dosisescalationsteil</li> <li>• <b>Phase I Dosisexpansions-Teil</b></li> <li>• Phase II-Extensionsteil</li> </ul> <p>Die im Folgenden dargestellten Merkmale der Studie beziehen sich nur auf den <b>Phase I Dosisexpansions-Teil</b>.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Patienteneinwilligung</li> <li>2. <math>\geq 18</math> Jahre; Patienten aus Japan <math>\geq 20</math> Jahre</li> <li>3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC</li> <li>4. Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter einer vorherigen EGFR-TKI Therapie mit z.B. Gefitinib oder Erlotinib (nicht zutreffend für Erstlinienkohorte). Weitere Therapien sind erlaubt. Bei allen Patienten muss vor Studieneinschluss unter der letzten Behandlung eine radiologisch gesicherte Krankheitsprogression vorliegen.</li> <li>5. Für Patienten muss eines der folgenden Kriterien zutreffen (außer Erstlinienkohorte): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR TKI Sensitivität assoziiert ist (inklusive G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q)</li> <li>oder</li> <li>• Klinisches Ansprechen unter einer vorherigen EGFR TKI-Therapie (gemäß Jackman Kriterien) und im weiteren Therapieverlauf Entwicklung einer objektiv bestätigten Progression (RECIST oder WHO) unter kontinuierlicher EGFR TKI Behandlung</li> </ul> </li> <li>6. Nur für die Erstlinienkohorte: Bestätigte EGFR+ (naiv für Behandlung) und keine vorherige Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums (Biopsieentnahme zum Zeitpunkt der Diagnose des fortgeschrittenen Stadiums)</li> <li>7. Für die Dosisexpansion und –extensionskohorten: Bestätigung des T790M-Mutationstest (positiv oder negativ) von einer Biopsieprobe, welche nach Krankheitsprogression nach der zuletzt gegebenen Therapie durchgeführt wurde (unabhängig ob dies eine EGFR TKI-Therapie oder Chemotherapie war)</li> </ol> <p>Vor dem Einschluss muss ein Ergebnis der zentralen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse des T790M-Mutationstest vorliegen</p> <p>8. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebenserwartung zwölf Wochen</p> <p>9. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen geeignete Läsion (zur Baseline <math>\geq 10</math>mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten <math>\geq 15</math>mm im Kurzdurchmesser).</p> <p>10. 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopause definiert als Alter von <math>&gt;50</math> Jahre, die nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind.</li> <li>• Frauen <math>&lt;50</math> Jahre, wenn sie nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhöisch sind und mit LH und FSH im post-menopausalen Bereich.</li> <li>• Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur.</li> </ul> <p>11. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z.B. Kondomen</p> <p>12. Zustimmung japanischer Patienten zur Hospitalisierung beginnend mit der ersten Dosierung bis zum ersten Tag des zweiten Behandlungszyklus</p> <p>13. Für die Biopsiekohorte in der Dosisexpansion: mindestens eine nicht behandelte Läsion, welche geeignet ist für wiederholtes Biopsieren unter Behandlung</p> <p>14. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>1. Behandlung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (falls es ausreichend war, hat keine Wash-out Phase aufgrund eines Zeitplans oder PK Eigenschaften stattgefunden; eine alternative passende Wash-out Phase, die aufgrund einer bekannten Dauer für die Reversibilität von Medikamenten-bedingten unerwünschten Ereignissen getroffen wurde, konnten durch AstraZeneca und den Prüfarzt getroffen werden)</li> <li>• Jede zytotoxische Chemotherapie, Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen für das fortgeschrittenen NSCLC innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osimertinib in der vorliegenden Studie (bereits in der Studie erfolgte Dosierung)</li> <li>• Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation</li> <li>• Palliative Strahlentherapie innerhalb einer Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation Ausnahme: Patienten, die eine Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitfeld-Strahlentherapie erhalten, die 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein muss</li> <li>• Einnahme (oder Einnahme eine Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation) von CYP2C8- oder CYP3A4-hemmenden Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Bestehende Toxizität &gt; 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</li> <li>3. Rückenmarkskompression oder Gehirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch und stabil und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung nicht mit Steroiden behandelt</li> <li>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)</li> <li>5. Kardiale Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) &gt;470 ms berechnet aus 3 EKG</li> <li>• Jegliches klinisch auffälliges Ruheelektrokardiogramm, PR Interval &gt;250 ms</li> <li>• Jeglicher Risikofaktor, der zu einer QTc Verlängerung führen kann</li> </ul> </li> <li>6. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, medikamenteninduzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung</li> <li>7. Inadäquate Organ- und Knochenmark-Funktion wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl &lt;1,5x10<sup>9</sup>/l</li> <li>• Thrombozyten &lt;100x10<sup>9</sup>/l</li> <li>• Hämoglobin &lt;90g/l</li> <li>• Alaninaminotransferase &gt;2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper imit of Normal) oder &gt;5xULN bei Lebermetastasen</li> <li>• Aspartataminotransferase &gt;2,5xULN oder &gt;5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen</li> <li>• Gesamtbilirubin &gt;1,5xULN oder &gt;3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin &gt;1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von &lt;50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault)</li> </ul> <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 Osimerinib-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><b>Studienzentren:</b></p> <p>41 Zentren aus 10 Ländern: USA, Japan, Korea, Australien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Taiwan, UK</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Alle Studienteilnehmer:</b></p> <p>Osimerinib (p.o.) 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg oder 240 mg täglich in Form einer Kapsel.</p> <p>20 mg Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-mutations-positiv</li> </ul> <p>40 mg Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-mutations-positiv</li> <li>• T790M-mutations-negativ</li> </ul> <p>80 mg Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-mutations-positiv</li> <li>• T790M-mutations-negativ</li> <li>• Erstlinienkohorte EGFR+ (TKI-naiv)</li> <li>• Biopsiekohorte</li> <li>• Tablettenkohorte USA</li> <li>• Japanische Zytologiekohorte</li> </ul> <p>160 mg Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-mutations-positiv</li> <li>• T790M-mutations-negativ</li> <li>• Erstlinienkohorte EGFR+ (TKI-naiv)</li> <li>• Biopsiekohorte</li> </ul> <p>240 mg Kohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T790M-mutations-positiv</li> </ul>

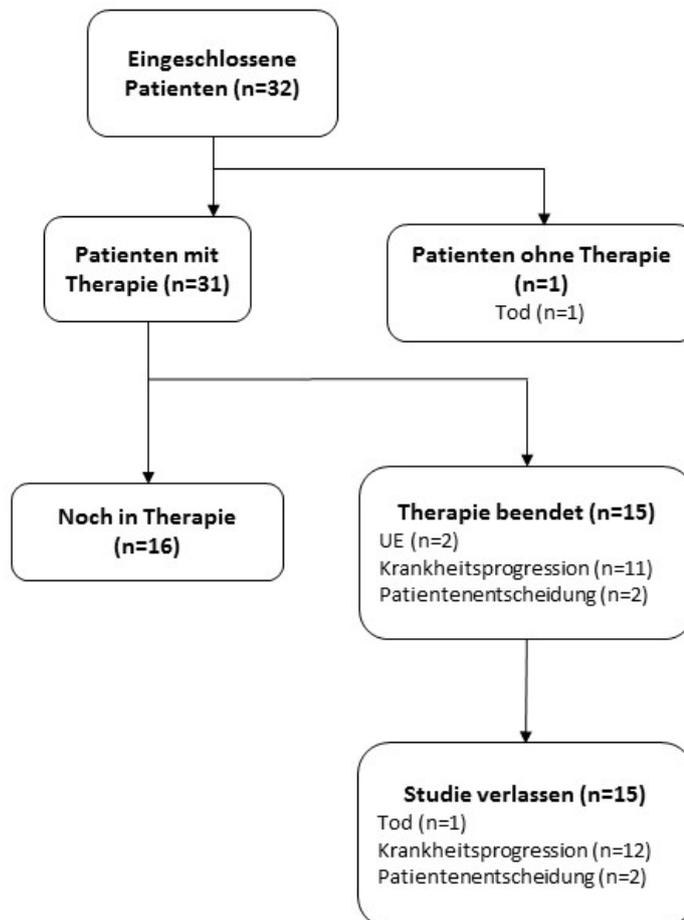
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität von Osimertinib bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und nachgewiesener EGFR-Mutation T790M
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (Objektive Ansprechrate; ORR)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit in NSCLC Patienten mit mutiertem EGFR</li> <li>• Pharmakokinetik von Osimertinib (AZD9291) und dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550)</li> <li>• Erhalt weiterer Daten zur antitumoralen Aktivität von Osimertinib mittels Bestimmung der Dauer des Ansprechens (DoR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1</li> <li>• Japanische Zytologiekohorte: vorläufige Bewertung der antitumoralen Aktivität von Osimertinib bei Patienten mit T790M-Mutation (aus einer zytologischen Probe gewonnen) mittels Bestimmung von DoR und PFS gemäß RECIST-Kriterien</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Patient Reported Outcomes (PRO) Daten zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL)</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Dosisexpansion:</b> Bei einer vermuteten Ansprechrate von 30% soll die Wahrscheinlichkeit, dass bei mindestens einem Patienten eine Anti-Tumor-Aktivität (basierend auf ORR) erreicht wird, nicht kleiner als 1% sein. Aus der Binomialverteilung folgt daher, dass eine Patientenzahl von mind. 30 Patienten notwendig ist.</p> <p><b>Biopsiekohorte:</b> Es liegen noch keine Daten vor, die die Schwankungen des Biomarkers von Interesse für diese Patientenpopulation charakterisieren oder beschreiben. Daher kann die Fallzahl nicht mit statistischer Power berechnet werden. Daten von 12 auswertbaren Patienten wurde als ausreichend angesehen, um eine vorläufige Untersuchung der Ziele dieser Studie zu ermöglichen.</p> <p><b>Tablettenkohorte USA:</b> Unter der Annahme einer ähnlichen Variabilität zwischen den Patienten, die Kapseln (60 Patienten insgesamt mit 80 mg Kapsel) oder Tabletten einnehmen, wurde erwartet, dass Daten von 12 Patienten ausreichen, um einen Unterschied von 36% oder mehr zwischen Tablette und Kapsel zu erreichen (bezogen auf ein 90% zweiseitiges KI, über jeden der C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> und AUC<sub>(0-24)</sub>, und für jede Komponente, d.h. AZD9291, AZ5104 und AZ7550).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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 vorgesehen
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b>Sicherheitsdaten Set</b></p> <p>Das Sicherheitsdaten-Set definiert alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienpopulationsdaten: Demographische Charakteristika, Baseline-Charakteristika, EGFR-und T790M-Mutationstest, Raucherstatus, Ausmaß der Krankheit, WHO-Performance-Status (= ECOG PS), medizinische und chirurgische Geschichte, eine vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie, Begleitmedikation (Baseline und nach der ersten Dosis), Disposition, Analyse-Sets, wichtig Prüfplanverletzungen</li> <li>• Sicherheitsdaten: Exposition, UEs, Labormessungen , Vitalfunktionen, EKGs, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, körperliche Untersuchung, Gewicht, ophthalmologische Untersuchung, Hautreaktion</li> <li>• PFS: ausgewertet mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Das mediane PFS und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 6 Monaten progressionsfrei waren, wurden zusammenfassend dargestellt.</li> <li>• PRO Daten zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Aufgrund der geringen Fallzahl in manchen Kohorten wurde keine statistische Analyse gemacht</li> <li>• Deskriptive Analyse von: UEs, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), andere wichtige UEs, Todesfälle, Klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Vitalfunktionen (Puls und Blutdruck), EKGs, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (nur bei Patienten aus den USA), eine körperliche und eine ophthalmologische Untersuchung.</li> </ul> <p><b>Evaluable for Response Analyse Set</b></p> <p>Das Evaluable for Response Analyse Set ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und die bei Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR (blinded independent central review) einen gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumor hatten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: Die statistische Auswertung der ORR erfolgte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																														
		<p>deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die statistische Auswertung der DoR erfolgte deskriptiv und mittels Kaplan-Meier</li> <li>Änderung in Tumorgröße: definiert als die Summe der Längen des längsten Durchmessers der mittels RECIST definierten Zielläsion (target lesion, TL)</li> </ul> <p><b>PK Analyse Set</b></p> <p>Das Analyse Set der Pharmakokinetik ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und welche mindestens eine messbare Plasmakonzentration nach Gabe hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PK Parameter: wurden anhand einer Kompartmentanalyse ermittelt</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen von folgenden Gruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deletion 19 Mutation</li> <li>L858R Mutation</li> <li>Einmalige vorherige Behandlung mit EGFR TKI</li> <li>Mehr als einmalige vorherige Behandlung mit EGFR TKI</li> <li>Vorangegangene Behandlung war EGFR TKI</li> <li>Vorangegangene Behandlung war keine EGFR TKI</li> <li>EGFR TKI Behandlung &lt;30 Tage vor der Gabe von Osimertinib</li> <li>EGFR TKI Behandlung ≥30 Tage vor der Gabe von Osimertinib</li> <li>Asiatische Patienten</li> <li>Nicht-asiatischen Patienten</li> </ul>																														
<b>Ergebnisse</b>																																
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="705 1444 992 1534">Kohorte</th> <th data-bbox="992 1444 1200 1534">Erster Patient begann Studienmedikation</th> <th data-bbox="1200 1444 1410 1534">Letzter Patient begann Studienmedikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="705 1534 890 1601" rowspan="2">20 mg</td> <td data-bbox="890 1534 992 1601">T790M positiv</td> <td data-bbox="992 1534 1200 1601">11.06.2013</td> <td data-bbox="1200 1534 1410 1601">27.08.2013</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1601 992 1668">T790M negativ</td> <td data-bbox="992 1601 1200 1668">01.08.2013</td> <td data-bbox="1200 1601 1410 1668">04.09.2013</td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 1668 890 1736" rowspan="2">40 mg</td> <td data-bbox="890 1668 992 1736">T790M positiv</td> <td data-bbox="992 1668 1200 1736">23.07.2013</td> <td data-bbox="1200 1668 1410 1736">12.12.2013</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1736 992 1803">T790M negativ</td> <td data-bbox="992 1736 1200 1803">05.08.2013</td> <td data-bbox="1200 1736 1410 1803">05.12.2013</td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 1803 890 1870" rowspan="2">80 mg</td> <td data-bbox="890 1803 992 1870">T790M positiv</td> <td data-bbox="992 1803 1200 1870">02.09.2013</td> <td data-bbox="1200 1803 1410 1870">08.07.2014</td> </tr> <tr> <td data-bbox="890 1870 992 1937">T790M negativ</td> <td data-bbox="992 1870 1200 1937">02.09.2013</td> <td data-bbox="1200 1870 1410 1937">30.09.2014</td> </tr> <tr> <td data-bbox="705 1937 890 1989">160 mg</td> <td data-bbox="890 1937 992 1989">T790M positiv</td> <td data-bbox="992 1937 1200 1989">09.10.2013</td> <td data-bbox="1200 1937 1410 1989">06.03.2014</td> </tr> </tbody> </table>			Kohorte	Erster Patient begann Studienmedikation	Letzter Patient begann Studienmedikation	20 mg	T790M positiv	11.06.2013	27.08.2013	T790M negativ	01.08.2013	04.09.2013	40 mg	T790M positiv	23.07.2013	12.12.2013	T790M negativ	05.08.2013	05.12.2013	80 mg	T790M positiv	02.09.2013	08.07.2014	T790M negativ	02.09.2013	30.09.2014	160 mg	T790M positiv	09.10.2013	06.03.2014
Kohorte	Erster Patient begann Studienmedikation	Letzter Patient begann Studienmedikation																														
20 mg	T790M positiv	11.06.2013	27.08.2013																													
	T790M negativ	01.08.2013	04.09.2013																													
40 mg	T790M positiv	23.07.2013	12.12.2013																													
	T790M negativ	05.08.2013	05.12.2013																													
80 mg	T790M positiv	02.09.2013	08.07.2014																													
	T790M negativ	02.09.2013	30.09.2014																													
160 mg	T790M positiv	09.10.2013	06.03.2014																													

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation				
			T790M negativ	09.10.2013	06.10.2014	
		240 mg	T790M positiv	21.01.2014	17.04.2014	
		80 mg Tabl. USA		04.02.2014	05.03.2014	
		80 mg Erstlinienkohorte EGFR+ (TKI-naiv)		17.12.2013	05.01.2014	
		160 mg Erstlinienkohorte EGFR+ (TKI-naiv)		25.04.2014	26.08.2014	
		80 mg Biospie	T790M positiv	20.02.2014	12.11.2014	
		160 mg Biospie	T790M positiv	17.07.2014	26.02.2015	
		Zytologie		21.10.2014	26.02.2015	
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn ( <i>Baseline</i> Charakteristika) der Dosisexpansion	<b>Demographische Angaben</b>		<b>Dosisexpansion N (%)</b>		
		Geschlecht				
		Männlich		104 (38,4)		
		Weiblich		167 (61,6)		
		Alter (Jahre), Median (Bereich)		60,0 (28-88)		
		Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung				
		<50 Jahre		42 (15,5)		
		≥50 - <65 Jahre		142 (52,4)		
		≥65 - <75 Jahre		59 (21,8)		
		≥75 Jahre		28 (10,3)		
		Gewicht (kg), Median (Bereich)		62,0 (38-117)		
		Rasse				
		Weiß		95 (35,1)		
		Schwarz oder Afroamerikaner		3 (1,1)		
		Asiatisch		160 (59,0)		
		Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas		0		
Andere		2 (0,7)				
Nicht berichtet		11 (4,1)				
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 ähnlich.				
a: Nach TREND 2004 Des Jalais et al. 2004 (Public Health, 94, 361-366)						
b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 14.09.2015), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan						
Quellen: (29, 51)						

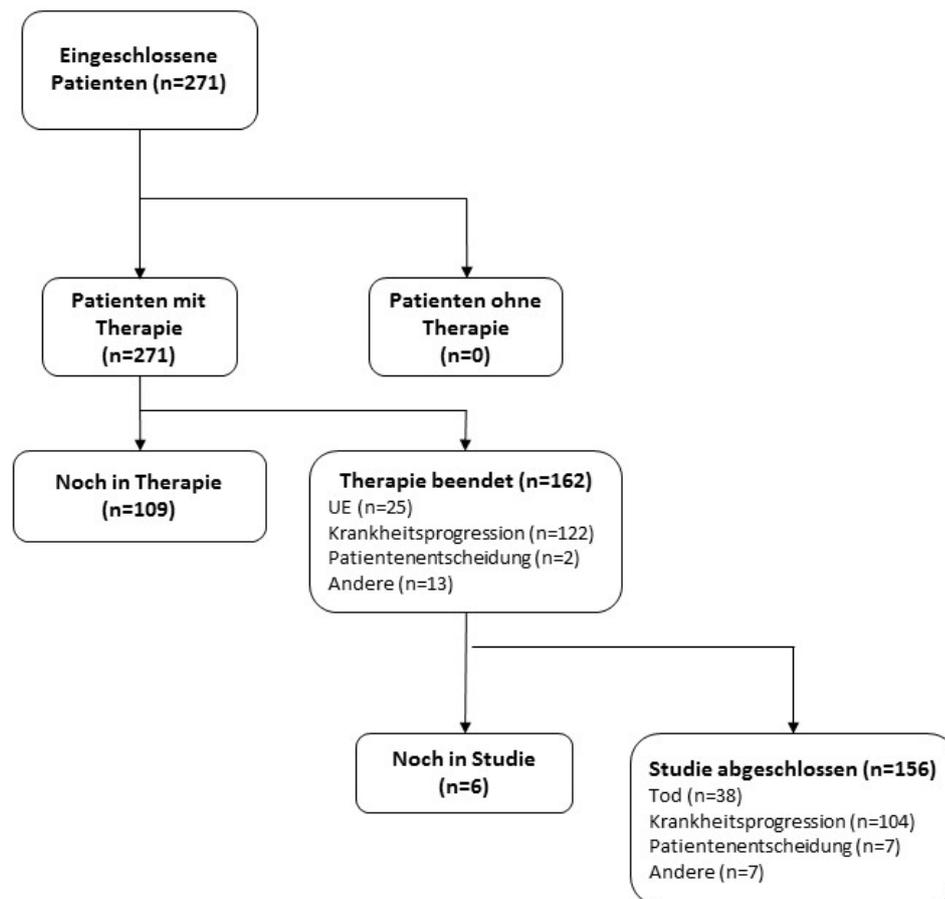
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Quelle: (29) Tabelle 8

Abbildung 4-7: AURA-Studie Phase I (D5160C00001) Dosisescalations-Teil

Patientenflussdiagramm gemäß TREND, Datenschnitt vom 01. Mai 2015



Quelle: (29) Tabelle 9

Abbildung 4-8: AURA-Studie Phase I (D5160C00001) Dosisexpansions-Teil

Patientenflussdiagramm gemäß TREND, Datenschnitt vom 01. Mai 2015

**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 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA (D5160C00001, Phase I Component)

**Studie: AURA (D5160C00001, Phase I (Dosiseskulation und Dosisexpansion))**

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

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: 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 Studien-Code D5160C00001 (Phase I Component) Datum: 14 September 2015	AURA Ph I CSR (29)
Studienprotokoll inkl. Amendments	(49-51)
Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 16. Dezember 2014	(48)
Appendix 12.2 Subject Data Listings	(30)
Zusatzauswertung der AURA Ph I Dosisexpansion mit Datenschnitt 01.08.2015	(28)

#### 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:

\_\_\_\_\_  
(29) (49-51) (48)

\_\_\_\_\_  
Begründung: Es handelt sich um einer einarmige, nicht-vergleichende Studie  
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:

---

(29) (49-51) (48)

---

Begründung: Es handelt sich um einer einarmige, nicht-vergleichende Studie Interventionsstudie

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:

---

(29) (49-51) (48)

---

Begründung: Es handelt sich um einer einarmige, nicht-vergleichende Studie Interventionsstudie

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

(29) (49-51) (48)

---

Begründung: Es handelt sich um einer einarmige, nicht-vergleichende Studie Interventionsstudie

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

(29) (49-51) (48)

---

Begründung: Es handelt sich um einer einarmige, nicht-vergleichende Studie Interventionsstudie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
(29) (49-51) (48)

---

---

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

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

---

---

(29) (49-51) (48)

**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: Mortalität - Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
(29) (49-51) (48)

---

Begründung: Es handelt sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: ORR/BOR****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Designs war zwar keine Verblindung vorgesehen, jedoch beruhte die Einstufung der radiologischen Tumorbefunde u.a. verblindet durch ein unabhängiges Komitee (BICR). Der Endpunkterheber war daher verblindet.

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: PFS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des offenen Designs war zwar keine Verblindung vorgesehen, jedoch beruhte die Einstufung der radiologischen Tumorbefunde u.a. verblindet durch ein unabhängiges Komitee (BICR). Der Endpunkterheber war daher verblindet

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

**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:

(29) (49-51) (48)

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:

---

---

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

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:

---

---