Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **10**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 18
4.2 Methodik ... 42
4.2.1 Fragestellung ... 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 43
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 47
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 53
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 80
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 93
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 101
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 102
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 102
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 104
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 108
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT ... 114
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum zweiten Progress – RCT ... 117
4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – RCT ... 120

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum Therapieabbruch – RCT ... 123
4.3.1.3.1.7 Objektive Ansprechrate – RCT ... 126
4.3.1.3.1.8 Krankheitskontrollrate – RCT ... 130
4.3.1.3.1.9 Symptomatik – RCT ... 133
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 153
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 164
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 182
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 207
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 215
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 215
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 215
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 215
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 216
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 216
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 218
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 219
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 220
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 220
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 221
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 223
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 227
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 231
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zVT ... 233
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 234
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 234
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 258
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 260
4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.3.3 Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen ... 270
4.3.2.3.3.4 Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 278
4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 283
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 291
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 294
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 294
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 299

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 320
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 321
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 321
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 321
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 322
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 322
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 324
4.7 Referenzliste ... 326
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 339
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 355
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 359
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 369
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 508
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 561

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht zu den patientenrelevanten Endpunkten ... 20
Tabelle 4-2: Übersicht der erhobenen Endpunkte zu den verschiedenen Datenschnitten ... 23
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität (AURA3-Studie und adjustierter historischer Vergleich) ... 23
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität ... 24
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 31
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ... 33
Tabelle 4-7: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib ... 35
Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung ... 43
Tabelle 4-9: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 55
Tabelle 4-10: Übersicht über verfügbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien ... 62
Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ... 64
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben ... 66
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate ... 68
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate ... 68
Tabelle 4-15: Operationalisierung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 72
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ... 104
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben ... 108
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Analyse zur Assoziation zwischen dem Progressionsstatus und dem Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie ... 114
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 115
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum zweiten Progress ... 117
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur zweiten Folgetherapie ... 120
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Therapieabbruch ... 123
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate ... 126
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate 130

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik 133

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Verbesserungsrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität 153

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Verbesserungsrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse 164

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht über unerwünschte Ereignisse 166

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms 170

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms 172

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 177

Tabelle 4-69: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (präspezifizierte Subgruppen)..... 183

Tabelle 4-70: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (post-hoc analysierte Subgruppen) 197

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 216

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 216

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 217

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 217

Tabelle 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 217

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 219

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 220

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 220

Tabelle 4-79: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Tabelle 4-80: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-81: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT 232

Tabelle 4-83: Studienpool – Weitere Untersuchungen 233

Tabelle 4-84: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen. 235

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen..... 239

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AURAex, AURA2, AURApool und IMPRESS - weitere Untersuchungen 243

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit zVT..... 258

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien..... 260

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen..... 260

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen 261
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 261
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten historischen Vergleich 263
Tabelle 4-93: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen 265
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen 266
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 266
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten historischen Vergleich 268
Tabelle 4-97: Operationalisierung von objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen.. 270
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen 270
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 271
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus dem adjustierten historischen Vergleich 272
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen 274
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen 274
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 275
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten historischen Vergleich 277
Tabelle 4-105: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 278
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen 278
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 279
Tabelle 4-108: Ergebnisse zum EQ-5D für die im adjustierten historischen Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie 280
Tabelle 4-109: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen 283
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen 284

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 284
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten historischen Vergleich 287
Tabelle 4-113: Übersicht der erhobenen Endpunkte zu den verschiedenen Datenschnitten . 301
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität (AURA3-Studie und adjustierter historischer Vergleich) 302
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität 303
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 309
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 312
Tabelle 4-118: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib 313
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 320
Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AURA3-Studie (D5160C00003) 508
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase-II Extensionsteil) nach TREND 522
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA2-Studie (D5160C00002) nach TREND 536
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001) nach CONSORT 549
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA3 (D5160C00003) 562
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURAex (D5160C0001; Phase-II-Extensionsteil) 576
Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA2 (D5160C0002) 584
Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPRESS (D791LC00001) 593

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Osimertinib 92

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 106

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Abbildung 4-5: Simon & Makuch Kurve für progrediente vs. nicht progrediente Patienten (Osimertinib-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112

Abbildung 4-6: Simon & Makuch Kurve für progrediente vs. nicht progrediente Patienten (Osimertinib-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 113

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227

Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT 229

Abbildung 4-13: Design der AURA-Studie 253

Abbildung 4-14: Design der AURAex- und der AURA2-Studie 256

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)..... 264

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)..... 269

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)..... 289

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)..... 289

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)..... 290

Abbildung 4-20: Patientenfluss der AURA3-Studie; DCO1: 15.04.2016 520
Abbildung 4-21: Patientenfluss der AURA3-Studie; DCO2: 02.09.2016 521
Abbildung 4-22: Patientenfluss der AURAex-Studie 535
Abbildung 4-23: Patientenfluss der AURA2-Studie 548
Abbildung 4-24: Patientenfluss der IMPRESS-Studie..... 560

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BICR	Blinded Independent Central Review
BOR	Best Objective Response (Bestes Gesamtansprechen)
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
cFAS	ZNS-Full Analysis-Set
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cis	Cisplatin
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Zirkulierende Tumor DNA)
CTR	Clinical Trials Register
d	Tage
d.h.	Das heißt
DCO	Datenschnitt
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
ECOG	European Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)

Abkürzung	Bedeutung
Ed.	Edition
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EGFRm	EGFR-mutationspositiv
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung
FAS	Full Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gem	Gemcitabin
ggf.	Gegebenenfalls
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDR	Inzidenzdichteverhältnis
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	**Bedeutung**
KOF	Körperoberfläche
m^2	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mOS	Medianes Gesamtüberleben
mPFS	Medianes progressionsfreies Überleben
mPFS2	Mediane Zeit bis zum zweiten Progress
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximale Tolerierbare Dosis
mTDT	Mediane Zeit bis zum Therapieabbruch
mTFST	Mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)
mTSST	Mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (oder Tod)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
n.b.	Nicht berichtet
NC	Nicht berechenbar
No.	Nummer
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p.o.	Per Os
PD	Progression of Disease (Krankheitsprogression)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
PFS2	Progression Free Survival 2 (Progressionsfreies Überleben 2; Zeit bis zum zweiten Progress)
Ph	Phase
PK	Pharmakokinetik
Pmx	Pemetrexed
PR	Partial Response (Partielles Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes
PS	Performance Status
PT	Preferred terms
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group (Wissenschaftliche Beratungsgruppe)
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis-Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
sog.	Sogenannt
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
TDT	Zeit bis zum Therapieabbruch
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor (Tyrosinkinaseinhibitor)

Abkürzung	**Bedeutung**
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (oder Tod)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des Gemeinsamen Bundesausschusses)
Vino	Vinorelbin
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Präambel

Seit dem 02.02.2016 ist Osimertinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Das vorliegende Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet. Die initiale Zulassung 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 aus der laufenden Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) vorlegt. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 15.12.2016 die Geltungsdauer des Beschlusses vom 15.09.2016 über die Nutzenbewertung von Osimertinib befristet. Gemäß den Tragenden Gründen soll bis zum 30.04.2017 ein Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eingereicht werden, welches auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie AURA3 basiert (1, 2). Die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ wurde nun bereits mit den AURA3-Daten erfüllt und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfiehlt mit der positiven Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt. Im vorliegenden Nutzendossier werden zusätzlich zu den Ergebnissen der AURA3-Studie überarbeitete Daten des adjustierten historischen Vergleichs, der bereits im Dossier zur ersten Nutzenbewertung von Osimertinib eingereicht wurde, vorgelegt. In diesem werden EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-vorbehandelte progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation unter Osimertinib-Behandlung gegenüber einer vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT; Cisplatin plus Pemetrexed) bewertet. Im Vergleich zum ersten Dossier konnte hier mit reiferen Daten und unter Berücksichtigung der Anmerkungen aus dem ersten Verfahren von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des G-BA ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden (3).

Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven Lungenkarzinom werden laut der aktuellen S3-Leitlinie mit einem EGFR-TKI (Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib) behandelt. Trotz hoher Ansprechraten erfahren die meisten Patienten nach ca. neun bis 14 Monaten eine Krankheitsprogression aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz (4). Bei etwa 50 bis 60% der Patienten ist diese Resistenz auf eine T790M-Mutation zurückzuführen (5, 6). Dies betrifft in Deutschland im Mittel 1.187 Patienten (im Abschnitt 3.2.4 des Moduls 3A des vorliegenden Dossiers). Neben dieser erworbenen Resistenzmutation kann eine T790M-Mutation in seltenen Fällen bereits bei Patienten vorliegen, die noch keine Therapie mit einem EGFR-TKI erhalten haben (Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation). Die Anzahl der Patienten innerhalb dieser Teilpopulation liegt gemäß G-BA Beschluss vom 15.09.2016 bei insgesamt 10-50 Patienten (7). Diese geringe Anzahl der Patienten spiegelt sich auch in der

Versorgungsrealität wider, da sie selten und in den meisten Fällen nur mit hochsensitiven Testverfahren, die nicht dem Versorgungsalltag entsprechen, identifiziert werden können.

Die Entscheidung der EMA, Osimertinib nicht nur für EGFR-TKI-vorbehandelte Patienten, sondern auch für die wenigen 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-mutationspositivem NSCLC. Die molekularen Veränderungen bei einer T790M-Mutation bewirken eine Resistenz gegenüber bisherigen TKI sodass diese dementsprechend nicht mehr hinreichend am EGFR binden können. Die EMA folgert, dass es sich bei Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie um eine geeignete Behandlungsalternative für Patienten mit einer T790M-Mutation handelt (8).

Aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenz von Patienten mit einer nachgewiesenen *de novo* T790M-Mutation ist die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation nicht zielführend, da diese aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht die geforderte Power zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten aufweisen und somit keine validen Ergebnisse liefern kann. Die Durchführung einer separaten Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit von Osimertinib in dieser Patientenpopulation bestätigt wird, wäre somit nicht nur überaus schwer zu realisieren, sondern auch noch langandauernd.

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die zu Osimertinib für Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation vorliegen, stammen aus einer Kohorte der AURA-Studie (Phase-I), 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. Aus dieser Kohorte liegen Daten von lediglich vier Patienten vor, welche AstraZeneca bereits im ersten Bewertungsverfahren von Osimertinib (9) aufgearbeitet hat. Neuere Daten liegen nicht vor, wie die systematische Informationsbeschaffung im Abschnitt 4.3.2 des vorliegenden Modul 4A des vorliegenden Dossiers ergab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib in der Erstlinienbehandlung bei nicht vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation wird derzeit im Rahmen einer konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (FLAURA (D5160C00007)) untersucht (10). Die jedoch sehr niedrige Prävalenz einer *de novo* T790M-Mutation lässt auch mit dieser Studie nur eine eingeschränkte Interpretation der Daten für diese Patienten erwarten.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Punkte wird im vorliegenden Dossier auf eine separate Darstellung der Patienten mit einer *de novo* T790M-Mutation verzichtet. Die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Daten sowie der gezeigte Zusatznutzen von Osimertinib gelten für die gesamte zugelassene Patientenpopulation.

Fragestellung

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR. Die Neubewertung für diese Zielpopulation zum medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib erfolgt auf Basis der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) mit dem Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Die AURA3-Studie wurde auch von der EMA bereits im Rahmen einer Variation positiv bewertet: Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis basierend auf den Studien AURA2 und AURAex konnte durch die Daten der AURA3 bestätigt werden (11). Damit ist die Auflage der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ erfüllt und die EMA empfiehlt mit der positiven CHMP Opinion vom 23.02.2017 die Konversion zu einer „Vollzulassung“. Diese wurde am 24.04.2017 durch die EU Kommission erteilt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Neubewertung wird zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten beurteilt:

Tabelle 4-1: Übersicht zu den patientenrelevanten Endpunkten

Endpunktkategorie	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS)[a] • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST) • Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2) • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST) • Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT) • Objektive Ansprechrate (ORR)[a] • Krankheitskontrollrate (DCR) • Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand der validierten Messinstrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) und -Core 30 (QLQ-C30)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) des Patienten erfasst durch die validierten Messinstrument EORTC QLQ-C30 und European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
Sicherheit	• Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende UE (SUE) • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥3 • UE mit einer Häufigkeit von ≥5% und CTCAE Grad ≥3 auf Ebene der Preferred terms (PT) • UE mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT • UE von besonderem Interesse
a: Zusätzliche Auswertung der intrakraniellen Wirksamkeit	

Datenquellen

Durch die systematischen Recherchen in den vorgegebenen medizinischen Datenbanken als auch Studienregistern wurde zur Quantifizierung des Zusatznutzens die unverblindete, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie AURA3 identifiziert. Diese Studie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib (zulassungskonforme Dosierung: 80 mg) im Vergleich zur durch den G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed). Dabei wurde Pemetrexed in der zulassungskonformen Dosierung von 500 mg/m^2 KOF und Cisplatin mit 75 mg/m^2 KOF verabreicht. Die Dosierung von Carboplatin (Area Under the Curve (AUC) 5) lag innerhalb der in der Off-Label-Use-Richtlinie genannten Dosierungsspanne (12).

In der Studie wurden 419 Patienten im Zuteilungsverhältnis von 2:1 randomisiert. Als Grundlage für das vorliegende Dossier dienen Daten aus zwei Datenschnitten der AURA3-Studie: Der erste Datenschnitt (DCO1) erfolgte zum 15.04.2016, der zweite Datenschnitt (DCO2) wurde zum 02.09.2016 vorgenommen.

Zusätzlich war in der AURA3-Studie eine explorative Analyse präspezifiziert, um die Wirksamkeit von Osimertinib auf Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) bei Patienten, die zu Studienbeginn messbare und/oder nicht messbare asymptomatische Metastasen im ZNS gemäß der Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST)-Kriterien aufwiesen, zu untersuchen (13). Hierzu stand ein separater Bericht zur Verfügung, in dem das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) bezogen auf ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib (N=75) im Vergleich zur zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed; N=41) untersucht wurde (14).

Da die Daten zum Gesamtüberleben der AURA3-Studie auf Grund der erlaubten Umstellung von Patienten aus dem Chemotherapie-Arm nach Progress auf Osimertinib zuungunsten von Osimertinib verzerrt sind, werden im Abschnitt 4.3.2.3 überarbeitete und aktualisierte Daten des adjustierten historischen Vergleichs aus den einarmigen Interventionsstudien (AURAex, AURA2) sowie dem Chemotherapie/ Placebo-Arm der randomisierten kontrollierten Studie IMPRESS vorgelegt, welche nicht durch einen Therapiewechsel beeinflusst wurden. Diese Analyse erfolgte ebenfalls für Patienten der Zielpopulation, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung einen Krankheitsprogress erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Osimertinib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt mit der AURA3-Studie eine direkt vergleichende RCT vor. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen AURA3-Studie basiert auf dem CONSORT-Statement für randomisierte kontrollierte Studien. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F) erfolgt auf Studien- und Endpunktebene unter Vergleich der Angaben aus dem Statistischen Analyse-plan, dem Studienprotokoll, dem Studienbericht sowie aus der Vollpublikation (14-20).

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in den adjustierten historischen Vergleich eingeschlossenen einarmigen Studien AURA3-Studien (AURAex, AURA2) basiert auf dem TREND-Fragebogen, für die Beschreibung der IMPRESS-Studie wurde ebenfalls der CONSORT-Fragebogen verwendet (Anhang 4-F).

Für Time to Event-Analysen wird die Hazard Ratio (HR) und für dichotome Effektvariablen die Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (RD) berechnet. Darüber hinaus werden Inzidenzdichteverhältnisse (IDR) dargestellt, um den unterschiedlichen Behandlungsdauern in der AURA3-Studie bei der Bewertung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen Rechnung zu tragen. Alle Effektmaße werden mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem entsprechenden p-Wert angegeben.

Auf Basis der vorliegenden direkt vergleichenden Phase-III-RCT mit niedrigem Verzerrungs-potenzial, einschließlich der zusätzlichen zeitadjustierten Analysen sowie des für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentierten aktualisierten und überarbeiteten adjustierten historischen Vergleichs auf Basis der Phase-II-Studienergebnisse liegen sehr valide und konsistente Ergebnisse vor, aus denen ein Zusatznutzen abzuleiten ist.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nachfolgend dargestellten Studienergebnisse der AURA3-Studie basieren auf zwei präspezifizierten Interim-Analysen mit unterschiedlicher Verfügbarkeit von Daten zu einzelnen Endpunkten (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Übersicht der erhobenen Endpunkte zu den verschiedenen Datenschnitten

Endpunkt	**Erster Datenschnitt (15.04.2016)**	**Zweiter Datenschnitt (02.09.2016)**
Gesamtüberleben	-	●
Progressionsfreies Überleben	●	-
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	-	●
Zeit bis zum zweiten Progress	-	●
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	-	●
Zeit bis zum Therapieabbruch	-	●
Objektive Ansprechrate	●	-
Krankheitskontrollrate	●	-
Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik	●	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	-
Sicherheit[a]	●	●
a: Im vorliegenden Dossier werden die Daten aus dem zweiten Datenschnitt dargestellt.		

Nachfolgend sind in Tabelle 4-3, Tabelle 4-4, Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 die wesentlichen Ergebnisse der AURA3-Studie und des adjustierten historischen Vergleichs zusammenfassend jeweils für die Gesamtpopulation der Patienten dargestellt.

Mortalität

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität (AURA3-Studie und adjustierter historischer Vergleich)

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**
Gesamtüberleben	AURA3 DCO2: n (%): 24,7 vs. 28,6 mOS: NC vs. NC HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130
	Adjustierter historischer Vergleich: n (%): 43,5 vs. 71,7 mOS: 26,5 vs. 14,1 HR (95%-KI): 0,459 (0,279; 0,754); **p=0,0025**
DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: Medianes Gesamtüberleben; NC: Nicht berechenbar; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Gesamtüberleben

In der AURA3-Studie war der Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Die Analyse basiert auf dem zweiten Datenschnitt, bei dem erstmals das Gesamtüberleben analysiert wurde (DCO2: 02.09.2016). Eine mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bislang nicht erreicht. Bis zu dem Datenschnitt

waren im Osimertinib-Arm 24,7% der Patienten und 28,6% der Patienten im Chemotherapie-Arm (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) verstorben. Dies entspricht einem Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI: (0,50; 1,10); p=0,130) und somit einem um 26% verringerten Sterberisiko unter Osimertinib.

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass der Behandlungseffekt von Osimertinib gegenüber der zVT in der AURA3-Studie unterschätzt ist, da im Vergleichsarm nach einem Krankheitsprogress ein Wechsel zur Osimertinib-Behandlung erlaubt war. Ein Großteil der Patienten im Vergleichsarm (DCO2: 94 Patienten (67,1%)) erhielt eine Weiterbehandlung mit Osimertinib, was nahelegt, dass der tatsächliche Überlebensvorteil von Osimertinib gegenüber der Chemotherapie deutlich höher ist.

Um den Effekt des Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe zu Osimertinib abzuschätzen, werden ergänzend aktualisierte Daten aus dem adjustierten historischen Vergleich auf Basis der Phase-II-Studien zu Osimertinib einerseits und des Vergleichsarms der IMPRESS-Studie – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT – andererseits dargestellt, welche hinsichtlich des Cross-Overs nicht verzerrt sind. Der adjustierte historische Vergleich wurde für Patienten durchgeführt, die nach einem EGFR-TKI einen Krankheitsprogress erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag. Da auch für IMPRESS die patientenindividuellen Informationen verfügbar waren, konnte, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline mithilfe eines Propensity Score Matchings, einem anerkannten statistischen Verfahren, entsprechend adjustiert werden. Die Ergebnisse zur Mortalität zeigen mit einem Hazard Ratio von 0,459 (p=0,0025) einen klinisch hoch relevanten Effekt zugunsten von Osimertinib.

Der in der AURA3-Studie beobachtete numerische Vorteil bestätigt in Verbindung mit den Ergebnissen des adjustierten historischen Vergleichs einen deutlichen Überlebensvorteil unter Behandlung mit Osimertinib.

Morbidität

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
Progressionsfreies Überleben	AURA3 DCO1: mPFS: 10,05 vs. 4,37 Monate HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); **p<0,001** *Intrakranielle Wirksamkeit* mPFS: 11,7 vs. 5,6 Monate HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); **p=0,004**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	AURA3 DCO2: mTFST: 16,92 vs. 5,72 Monate HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); **p<0,001**

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
Zeit bis zum zweiten Progress	AURA3 DCO2: mPFS2: 13,24 vs. 14,19 Monate HR (95%-KI): 1,07 (0,79; 1,46); p=0,683	
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	AURA3 DCO2: mTSST: NC vs. 18,86 Monate HR (95%-KI):): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244	
Zeit bis zum Therapieabbruch	AURA3 DCO2: mTDT: 13,8 vs. 3,75 Monate HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); **p<0,001**	
Objektive Ansprechrate	AURA3 DCO1: n (%): 70,6 vs. 31,4 OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); **p<0,001** *Intrakranielle Wirksamkeit* n (%): 40,0 vs. 17,1 OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81**); p=0,014**	
Krankheitskontrollrate	AURA3 DCO1: n (%): 93,2 vs. 74,3 OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); **p<0,001**	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Dysphagie	MWD (95%): -4,25 (-6,54; -1,97); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,39 (0,28; 0,55); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,15 (0,74; 14,86); p=0,121	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,43 (0,30; 0,61); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,90 (1,11; 26,70); **p=0,035**
Dyspnoe	MWD (95%): -7,36 (-10,05; -4,67); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,43 (0,32; 0,58); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,62 (1,53; 4,56); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,45 (0,34; 0,62); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,87 (2,23; 6,90); **p<0,001**
Haarausfall	MWD (95%): -4,26 (-6,50; -2,02); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,43 (0,29; 0,64); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,20 (0,76; 6,70); p=0,148	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,71); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,00 (1,02; 9,50); **p=0,046**
Hämoptyse	MWD (95%): -1,21 (-2,09; -0,33); **p=0,007** HR (95%-KI): 0,44 (0,25; 0,75); **p=0,003** OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); **p=0,040**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,57 (0,31; 1,07); p=0,080 OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); **p=0,040**
Husten	MWD (95%): -6,10 (-9,43; -2,77); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,73 (0,52; 1,05); p=0,087 OR (95%-KI): 1,57 (0,91; 2,70); p=0,103	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,75 (0,53; 1,08); p=0,117 OR (95%-KI): 2,51 (1,46; 4,37); **p<0,001**
Periphere Neuropathie	MWD (95%): -2,80 (-5,59; -0,02); **p=0,049** HR (95%-KI): 0,80 (0,58; 1,13); p=0,204 OR (95%-KI): 2,56 (1,09; 6,25); **p=0,031**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,85 (0,60; 1,22); 0,379 OR (95%-KI): 3,33 (1,39; 8,45); **p=0,007**
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	MWD (95%): -4,12 (-7,08; -1,15); **p=0,007** HR (95%-KI): 0,77 (0,54; 1,11); p=0,160 OR (95%-KI): 1,05 (0,52; 2,10); p=0,889	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,84 (0,58; 1,23); p=0,370 OR (95%-KI): 3,00 (1,49; 6,18); **p=0,002**
Schmerzen in anderen Körperteilen	MWD (95%): -4,64 (-7,93; -1,35); **p=0,006** HR (95%-KI): 0,66 (0,48; 0,92); **p=0,013** OR (95%-KI): 1,79 (0,98; 3,31); p=0,058	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 0,98); **p=0,035** OR (95%-KI): 2,94 (1,58; 5,58); **p<0,001**

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
Schmerzen in der Brust	MWD (95%): -5,77 (-8,53; -3,01); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,48 (0,34; 0,67); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,55 (0,78; 3,07); p=0,211	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,53 (0,38; 0,75); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,51 (1,26; 5,08); **p=0,008**
Schmerzmedikation	MWD (95%): 2,35 (-4,21; 8,92); p=0,479 HR (95%-KI): 1,08 (0,62; 1,94); p=0,778 OR (95%-KI): 0,54 (0,12; 2,40); p=0,409	MWD (95%): -1,07 (-9,10; 6,97); p=0,793 HR (95%-KI): 1,12 (0,62; 2,09); p=0,714 OR (95%-KI): 0,90 (0,28; 3,13); p=0,856
Wunder Mund	MWD (95%): -3,00 (-5,75; -0,25); **p=0,032** HR (95%-KI): 0,75 (0,55; 1,04); p=0,081 OR (95%-KI): 1,77 (0,57; 5,64); p=0,320	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,79 (0,57; 1,10); p=0,155 OR (95%-KI): 4,00 (1,18; 15,30); **p=0,026**
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Fatigue	MWD (95%): -10,49 (-14,62; -6,36); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,71 (0,52; 0,99); **p=0,043** OR (95%-KI): 2,89 (1,74; 4,90); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 1,00); **p=0,049** OR (95%-KI): 4,37 (2,55; 7,73); **p<0,001**
Übelkeit und Erbrechen	MWD (95%): -5,54 (-7,96; -3,12); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,45 (0,32; 0,65); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,82 (2,02; 12,02); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,35 (0,24; 0,52); **p<0,001** OR (95%-KI): 6,67 (2,75; 17,18); **p<0,001**
Schmerzen	MWD (95%): -5,85 (-9,80; -1,91); **p=0,004** HR (95%-KI): 0,79 (0,56; 1,14); p=0,207 OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,32); **p=0,021**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,90 (0,61; 1,36); p=0,609 OR (95%-KI): 2,84 (1,63; 5,05); **p<0,001**
Appetitverlust	MWD (95%): -8,23 (-12,88; -3,59); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,53 (0,37; 0,77); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,80 (1,46; 5,52); **p=0,002**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,50 (0,34; 0,74); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,85 (1,97; 7,83); **p<0,001**
Diarrhö	MWD (95%): 8,07 (4,83; 11,30); **p<0,001** HR (95%-KI): 2,47 (1,62; 3,92); **p<0,001** OR (95%-KI): 0,37 (0,15; 0,89); **p=0,027**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 3,77 (2,17; 7,19); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,00 (0,42; 2,38); p=1,000
Dyspnoe	MWD (95%): -6,79 (-10,83; -2,75); **p=0,001** HR (95%-KI): 0,58 (0,39; 0,87); **p=0,009** OR (95%-KI): 1,99 (1,10; 3,71); **p=0,024**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,40; 1,02); p=0,060 OR (95%-KI): 4,30 (2,27; 8,54); **p=<0,001**
Finanzielle Schwierigkeiten	MWD (95%): -3,17 (-7,03; 0,69); p=0,107 HR (95%-KI): 0,61 (0,40; 0,95); **p=0,029** OR (95%-KI): 1,83 (0,85; 3,99); p=0,121	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,71 (0,43; 1,23); p=0,217 OR (95%-KI): 4,03 (1,79; 9,61); **p<0,001**
Schlaflosigkeit	MWD (95%): -7,59 (-11,77; -3,40); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,57 (0,39; 0,86); **p=0,007** OR (95%-KI): 3,09 (1,66; 5,95); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,68 (0,45; 1,07); p=0,096 OR (95%-KI): 5,43 (2,82; 11,05); p<0,001
Verstopfung	MWD (95%): -5,79 (-9,55; -2,03); **p=0,003** HR (95%-KI): 0,52 (0,35; 0,76); **p=0,001** OR (95%-KI): 1,74 (0,84; 3,66); p=0,138	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,54 (0,36; 0,85); **p=0,008** OR (95%-KI): 3,43 (1,60; 7,69); **p=0,001**

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben; mPFS2: Mediane Zeit bis zum zweiten Progress; mTDT: Mediane Zeit bis zum Therapieabbruch; mTFST: Mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression. Der Osimertinib-Arm erreichte mit 10,05 Monaten medianem progressionsfreiem Überlebens gegenüber lediglich 4,37 Monaten im Chemotherapie-Arm (HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); p<0,001) einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil. Die somit statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib entspricht einer Risikoreduktion um 63% für das Auftreten eines Tumorprogresses. Auch bezogen auf ZNS-Metastasen wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); p=0,004). Ein Progress der Hirnmetastasen erfolgte im Osimertinib-Arm 6,1 Monate später als im Vergleichsarm (11,7 vs. 5,6 Monate).

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Bei TFST handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patienten von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Konsistent zum progressionsfreien Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); p<0,001). Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten, war somit im Beobachtungszeitraum unter Osimertinib im Vergleich zu der zVT um 76% statistisch signifikant reduziert.

Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)

Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder symptomatisch) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde. Die mediane Zeit bis zum zweiten Progress war in den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Es wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (HR (95%-KI): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244).

Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)

Die Zeit bis zum Therapieabbruch war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Das Risiko eines Therapieabbruchs war unter Osimertinib im Vergleich zu der zVT um 79% statistisch signifikant reduziert (HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); p<0,001).

Objektive Ansprechrate

Die objektive Ansprechrate war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem partiellen (PR) oder vollständigen (CR) Ansprechen (d.h. bestes Gesamtansprechen (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie, basierend auf den RECIST-Kriterien. In der AURA3-Studie wurde unter der Osimertinib-Therapie bei einem größeren Anteil der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet (70,6%). Im Vergleich dazu wurde bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, ein Tumoransprechen statistisch signifikant seltener gemessen (31,4%). Somit war die Wahrscheinlichkeit ein Tumoransprechen zu erreichen unter Osimertinib fünfmal höher als unter der zVT (OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); p<0,001). Konsistent dazu wurde auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate der ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); p=0,014). Unter der Osimertinib-Therapie wurde bei 40,0% der Patienten ein Ansprechen der Hirnmetastasen gemessen, im Vergleichsarm dagegen nur bei 17,1%.

Krankheitskontrollrate (DCR)

Die Krankheitskontrollrate war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem BOR von CR, PR oder stabilem Krankheitszustand (SD) vor jeglicher Evidenz einer Progression basierend auf den RECIST-Kriterien über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen. Eine Krankheitskontrolle wurde bei 93,2% der Patienten unter Osimertinib und bei 74,3% der Patienten des Chemotherapie-Arms beobachtet. Die Differenz dieser Raten war statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib, sodass Patienten durch eine Behandlung mit Osimertinib von einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrolle profitieren (OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); p<0,001).

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde mithilfe der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 durchgehend über 70%, sodass die Daten für die Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Für den Endpunkt Symptomatik wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

Die Ergebnisse aus den Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung bei einer Vielzahl der vor dem Hintergrund der Erkrankung relevanten Symptome, sowie eine im Studienverlauf deutlich verlängerte Symptomkontrolle bei Patienten des Osimertinib-Arms auf.

Analysezeitraum bis Woche 24

Die nachfolgende Analyse wurde für sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt Woche 24 durchgeführt. Für die Krankheitssymptome, die anhand des EORTC QLQ-LC13 erfasst wurden, zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zVT.

Für die Symptome *Dyspnoe*, *Dysphagie*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Husten*, *periphere Neuropathie*, sowie *Schmerzen im Arm oder in der Schulter*, *Schmerzen in der Brust*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *wunder Mund* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die Krankheitssymptomatik zeigte sich auch in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte. Eine Verschlechterung der Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *Schmerzen in der Brust* trat bei Patienten unter Chemotherapie häufiger auf, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle unter Osimertinib bedeutet.

Darüber hinaus wurde sogar eine Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte bei Patienten des Osimertinib-Arms häufiger berichtet. Für die Symptome *Dyspnoe*, *Hämoptyse* und *periphere Neuropathie* bestand eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung des jeweiligen Symptoms um mindestens zehn Punkte, wenn die Patienten mit Osimertinib behandelt wurden.

Auch für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib. In den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *Schmerzen*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Einzig für das Symptom *Diarrhö* wurde für Patienten des Osimertinib-Arms eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline festgestellt, während sich dieses Symptom bei Patienten des Chemotherapie-Arms verbesserte.

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte ergab sich für die Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *finanzielle Schwierigkeiten*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* häufiger bei Patienten unter Chemotherapie, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle unter Osimertinib bedeutet. Nur bei dem Symptom *Diarrhö* trat der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Osimertinib-Arm statistisch signifikant früher ein als im Chemotherapie-Arm.

Darüber hinaus wurde sogar eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte in den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen* und *Schmerzen* sowie in den Einzelsymptomen *Appetitverlust, Dyspnoe* und *Schlaflosigkeit* bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger beobachtet. Für die Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, bedeutet das eine höhere Chance auf eine Symptomverbesserung.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss desTherapiewechsels aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse zeigen in der Gesamtschau ein zu der Analyse bis Woche 24 konsistentes Bild und stützen hiermit die Aussagen zur Symptomatik.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 konnte eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für die Symptome *Dysphagie, Dyspnoe, Haarausfall, Schmerzen in anderen Körperteilen* sowie *Schmerzen in der Brust* bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet werden, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen des Analysezeitraums bis Woche 24.

Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde sogar für die Symptome *Dysphagie, Dyspnoe, Haarausfall, Hämoptyse, Husten, periphere Neuropathie, Schmerzen im Arm oder in der Schulter, Schmerzen in anderen Körperteilen, Schmerzen in der Brust* und *wunder Mund* bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm festgestellt, sodass die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, statistisch signifikant höher war.

Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch für die Symptomskalen *Fatigue* und *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* und *Verstopfung* vergleichbar mit den Ergebnissen des Analysezeitraums bis Woche 24. So wurde das statistisch signifikant frühere Auftreten des Symptoms *Diarrhö* im Osimertinib-Arm in beiden Analysezeiträumen beobachtet.

Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm beobachtet. Die einzige Ausnahme war das Symptom *Diarrhö*, dessen Chance auf eine Verbesserung in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig gegeben war.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
EORTC QLQ-C30	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Globaler Gesundheitsstatus	MWD (95%): 9,05 (5,42; 12,68); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,67 (0,47; 0,96); **p=0,031** OR (95%-KI): 2,66 (1,50; 4,93); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,48; 1,05); p=0,083 OR (95%-KI): 3,70 (2,03; 7,18); **p<0,001**
Physische Funktion	MWD (95%): 7,88 (4,38; 11,38); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,51 (0,35; 0,76); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,95 (1,97; 8,67); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); **p=0,026** OR (95%-KI): 5,49 (2,61; 13,05); **p<0,001**
Rollenfunktion	MWD (95%): 11,24 (6,59; 15,89); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,52 (0,38; 0,73); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,04 (2,09; 8,22); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,52 (0,37; 0,75); **p<0,001** OR (95%-KI): 6,14 (3,05; 13,32); **p<0,001**
Emotionale Funktion	MWD (95%): 4,62 (1,55; 7,69); **p=0,003** HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); **p=0,026** OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,39); **p=0,021**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,88 (0,52; 1,59); p=0,667 OR (95%-KI): 2,99 (1,69; 5,42); **p<0,001**
Kognitive Funktion	MWD (95%): 5,97 (3,04; 8,89); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,54 (0,38; 0,77); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,61 (0,87; 3,03); p=0,133	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,43; 0,94); **p=0,024** OR (95%-KI): 2,94 (1,55; 5,78); **p<0,001**
Soziale Funktion	MWD (95%): 7,75 (3,92; 11,57); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,65 (0,45; 0,95); **p=0,026** OR (95%-KI): 3,89 (2,05; 7,63); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,66 (0,45; 1,00); **p=0,048** OR (95%-KI): 4,64 (2,43; 9,14); **p<0,001**
EQ-5D	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
VAS	HR (95%-KI): 0,72 (0,51; 1,04); p=0,079 OR (95%-KI): 1,92 (1,08; 3,54); **p=0,0248**	HR (95%-KI): 0,84 (0,57; 1,29); p=0,427 OR (95%-KI): 4,94 (2,51; 10,71); **p<0,001**

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe der validierten Fragebögen QLQ-C30 der EORTC sowie der EQ-5D-VAS erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 durchgehend über 70%, sodass diese Daten für die Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

Analysezeitraum bis Woche 24

Die nachfolgende Analyse wurde für sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt Woche 24 durchgeführt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D-VAS erfasst wurden, zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zVT.

Für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* trat bei Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger und zudem unter Osimertinib zu einem statistisch signifikant späteren Zeitpunkt auf, was eine deutlich längere Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität unter Osimertinib bedeutet.

Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich weiterhin auch in der Analyse der Verbesserungsrate. In den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion* und *soziale Funktion* bestand für Patienten des Osimertinib-Arms eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte. Lediglich in der Skala *kognitive Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss des Therapiewechsels aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse zeigen in der Gesamtschau ein ähnliches Bild wie die Analysen bis Woche 24 und stützen die Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* wurde bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Lediglich in der Skala *emotionale Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Auch für den Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch lag eine statistisch signifikant höhere Chance einer Verbesserung der Lebensqualität um mindestens zehn Punkte in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* für Patienten vor, die mit Osimertinib behandelt wurden.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der EQ-5D-VAS. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Osimertinib-Arm in den Zeiträumen bis zur Woche 24 sowie bis zum Therapieabbruch statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm auf. Der numerische Vorteil von Osimertinib in der Zeit bis zur Verschlechterung um zehn Punkte war jedoch in beiden Zeiträumen nicht statistisch signifikant.

Sicherheit

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
UE	AURA3 DCO2: n (%): 97,8 vs. 99,3 OR (95%-KI): 0,34 (0,02; 2,00); p=0,259 HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,294 (0,240; 0,362); **p<0,001**
SUE	AURA3 DCO2: n (%): 23,3 vs. 25,7 OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587 HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,73); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,408 (0,272; 0,622); **p<0,001**
UE, die zum Therapieabbruch führten	AURA3 DCO2: n (%): 7,9 vs. 11,0 OR (95%-KI): 0,69 (0,35; 1,40): p=0,299 HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); **p=0,015** IDR (95%-KI): 0,322 (0,168; 0,633); **p=0,001**
UE mit CTCAE Grad ≥3	AURA3 DCO2: n (%): 29,4 vs. 47,1 OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,31 (0,22; 0,43); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,223 (0,161; 0,310); **p<0,001**
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde gemäß Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19 und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad (Version 4.0) erfasst. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis, die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie das Inzidenzdichteverhältnis ausgewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Chemotherapie: 99,3%). Da die Analyse der naiven Häufigkeit aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt von Osimertinib zu untersuchen. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie der Inzidenzdichte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001; IDR (95%): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001).

In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (SUE) lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, der nicht statistisch signifikant war (Osimertinib: 23,3%; Chemotherapie: 25,7%; OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587). Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI: 0,47 (0,31; 0,73); p<0,001; IDR (95%): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001).

Ein *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* trat im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten numerisch häufiger auf (Osimertinib: 7,9%; Chemotherapie: 11,0%). Bei der Betrachtung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015; IDR (95%): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001).

Für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 wurden für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, bereits bei der Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein statistisch signifikanter Vorteil berichtet (Osimertinib: 29,4%; Chemotherapie: 47,1%; OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib bestätigte sich in den expositionszeitadjustierten Analysen (HR (95%-KI: 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001; IDR (95%): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001).

Somit ist das Risiko an einem beliebigen Zeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden für Patienten im Osimertinib-Arm bei Betrachtung aller oben beschriebenen Kategorien statistisch signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorgelegten Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen in allen maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit, dass Osimertinib deutliche klinisch relevante und patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-7: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum zweiten Progress	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zum Therapieabbruch	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	
Dysphagie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	
Haarausfall	
Hämoptyse	
Husten	
Periphere Neuropathie	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	
Schmerzen in anderen Körperteilen	
Schmerzen in der Brust	
Schmerzmedikation	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
Fatigue	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	
Schmerzen	
Appetitverlust	
Diarrhö	
Dyspnoe	

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Finanzielle Schwierigkeiten	
Schlaflosigkeit	
Verstopfung	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	
Globaler Gesundheitsstatus	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Physische Funktion	
Rollenfunktion	
Emotionale Funktion	
Kognitive Funktion	
Soziale Funktion	
EQ-5D	
VAS	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit	
UE	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
UE mit CTCAE Grad ≥3	

Mortalität

Im Einklang mit § 5 Absatz (Abs.) 7 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) (21) handelt es sich bei den beobachteten Wirksamkeitseffekten von Osimertinib um eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Damit ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**. Dieser ist im Wesentlichen dadurch begründet, dass trotz der bislang kurzen Nachbeobachtungszeiten und des erlaubten Therapiewechsels bereits ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib nachgewiesen und im adjustierten historischen Vergleich, bei dem das Gesamtüberleben nicht durch einen Therapiewechsel verzerrt ist, ein eindeutiger statistisch signifikanter Vorteil gezeigt wurde.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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 Patienten mit NSCLC angesehen (22, 23). Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens wurde überdies in einer Patientenpräferenzstudie an

211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für die Patienten vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome als Therapieziel im Vordergrund stehen (24). Darüber hinaus ist bei Patienten mit NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (25-27). Die in diesem Dossier vorgelegten Assoziationsanalysen zwischen der Krankheitsprogression und dem Gesamtüberleben zeigen zudem eindeutig, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten mit NSCLC mit einem deutlich erhöhten Risiko zu versterben verbunden ist. Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der AURA3-Studie als auch der einzelnen Arme war das Sterberisiko für progrediente Patienten im Vergleich zu nicht-progredienten Patienten auf das mindestens 6-fache erhöht (28). Damit konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Mortalität hergestellt werden.

Für den einzelnen Patienten spielt der Krankheitsprogress eine herausragende Rolle, da dieser in der Mehrzahl der Fälle einen Therapiewechsel, meist eine Chemotherapie, welche für den Patienten häufig mit belastenden Nebenwirkungen verbunden ist, notwendig macht (29-39). Der Patient profitiert von der Osimertinib-Therapie beim Hinauszögern der Krankheitsprogression auch vom Hinauszögern von tumorassoziierten Symptomen.

Des Weiteren zeigen die Daten der AURA3-Studie zur intrakraniellen Wirksamkeit einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib bezogen auf den Progress der Hirnmetastasen, was besonders bemerkenswert angesichts der ansonsten sehr limitierten Behandlungsmöglichkeiten bei Vorliegen von Hirnmetastasen ist. Somit ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ansprech- und Krankheitskontrollraten sowie Folgetherapien

Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrate als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC (22). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate ist von großer Bedeutung für Patienten, da eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors eine Vielzahl von Krankheitssymptomen verursachen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. In diesem Zusammenhang konnte in der Literatur gezeigt werden, dass ein Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (40).

Patienten in der vorliegenden Krankheitssituation profitierten unter einer Behandlung mit Osimertinib auch von sehr hohen, mit anderen Therapiealternativen bisher nicht erreichten, Ansprech- und Krankheitskontrollraten. Die Ergebnisse der AURA3-Studie belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Osimertinib zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die effektive Kontrolle der Tumorlast führt, die für Patienten durch die Linderung von Krankheitssymptomen direkt spürbar ist.

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**, der mit einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einhergeht.

Symptomatik

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (41, 42). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen.

Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten (einschließlich Bluthusten) und Schmerzen (43). Husten kostet einem geschwächten Patienten viel Kraft, der Bluthusten kann bei Verletzung größerer Gefäße akut lebensbedrohlich sein und ist selbst nach Hospitalisierung mit hoher Mortalität assoziiert (44). Mehr als die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs leidet unter Dyspnoe, bei weiter fortschreitender Erkrankung nimmt die Anzahl der betroffenen Patienten noch weiter zu. Atemnot verursacht nicht nur körperliche Beschwerden, die die einfachsten täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen, sondern auch Angst und Depressionen, und ist deshalb umso belastender für den Patienten (45, 46). Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind (z.B. lebensbedrohliche Diagnose sowie radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang), werden die Patienten somit durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich emotional stark belastet (41).

Auch der G-BA stellte in früheren Verfahren zu Arzneimitteln im Anwendungsgebiet NSCLC fest, dass es sich bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen wie Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten sehr bedeutsame Symptome handelt (47, 48).

Bei den im vorliegenden Dossier beschriebenen Daten handelt es sich um Symptome, die, insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung, für den Patienten bedeutsam und belastend sind. Aufgrund der deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Intrakranielle Wirksamkeit von Osimertinib bei ZNS-Metastasierung

Hirnmetastasen treten bei Patienten mit NSCLC und besonders in der hier beschriebenen Zielpopulation häufig auf: etwa 25% der Patienten haben bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung im ZNS, in der Zweitlinientherapie sind es bereits über 30%. Eine zerebrale Metastasierung ist in der Regel mit einer verkürzten Überlebenszeit und mit lebensqualitätseinschränkenden schwerwiegenden Symptomen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden. Die Therapie von Hirnmetastasen stellt ebenfalls eine große Herausforderung dar, da die bisher wichtigste

Therapieoption, die Ganzhirnbestrahlung mit erheblichen Nebenwirkungen in Bezug auf cerebrale Leistungsfähigkeit wie z.B. Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit oder Kombinationsfähigkeit einhergeht (49-51).

Bei NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen ist das Vorliegen einer EGFR-Mutation ein positiver prognostischer Faktor und es wurde eine Wirksamkeit auf die Metastasen einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed, einer Ganzhirn-bestrahlung sowie Gefitinib und Erlotinib gezeigt (50, 52-54). Bei Chemotherapie- und TKI-erfahrenen Patienten ist die Wirksamkeit einer nachfolgenden Chemotherapie limitiert (55-57), sodass für diese Patienten ein besonders hoher medizinischer Bedarf für effektive Therapieoptionen besteht.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur intrakraniellen Wirksamkeit, dass unter Osimertinib im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate sowie des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die ZNS-Metastasen erreicht wird. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Ergebnissen zur Morbidität, die eine bessere Tumorkontrolle mit einhergehender Verbesserung und zeitlicher Verzögerung krankheitsassoziierter Symptome aufzeigen, ist Osimertinib den bisherigen Therapieoptionen auch bezüglich der Wirksamkeit auf Hirnmetastasen überlegen und ist somit in der Lage, auch den therapeutischen Bedarf dieser besonderen Patientengruppe zu decken.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität zeigt Osimertinib einen bedeutenden Behandlungseffekt, der vor der Zulassung von Osimertinib bei Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheitssituation bislang nicht möglich war. Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (21) zeigte Osimertinib gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung, welche mit einer Abschwächung bedeutender Symptome wie beispielsweise Dysphagie, Dyspnoe, periphere Neuropathie und Schmerzen in der Brust sowie auch mit einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblich höheren Ansprechrate, einer deutlich höheren Krankheitskontrollrate, einer wirksamen Behandlung von Hirnmetastasen und insbesondere auch eines deutlich verbesserten progressionsfreien Überlebens einhergeht. In Bezug auf die Nutzendimension Morbidität ergibt sich daher **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In mehreren Studien mit NSCLC-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtüberleben besteht sowie darüber hinaus die Lebensqualität als wichtiger prognostischer Faktor in der Therapie der Lungenkrebspatienten gilt (58-60).

Die in der AURA3-Studie beobachteten Vorteile von Osimertinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen sowohl im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung bedeutender Symptome und unterstreichen zudem eindrücklich auch die nachfolgend präsentierten Ergebnisse zur Verträglichkeit von Osimertinib.

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität ist für Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC nach Versagen einer EGFR-TKI-Behandlung in dieser besonders schweren Krankheitskonstellation bislang nicht beschrieben worden. Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (21) lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Lebensqualität **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR-TKI-Behandlung zumeist eine Chemotherapie. Chemotherapien verursachen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathien und/oder hämatologische Zytopenien, die für die Patienten sehr belastend sind (29-39). Beinahe für alle Patienten mit NSCLC werden unabhängig von der Behandlung unerwünschte Ereignisse berichtet, was sich auch in den beiden Behandlungsarmen der AURA3-Studie widerspiegelt. Diese Beobachtung unterstreicht die besondere Krankheitsschwere, in der sich diese onkologischen Patienten befinden und zeigt den Bedarf an gut verträglichen Therapieoptionen, die die Patienten nicht zusätzlich belasten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib zum DCO2 deutlich länger war als die mediane Behandlungsdauer im Chemotherapie-Arm der AURA3-Studie (Osimertinib: 11,43 Monate; Chemotherapie: 4,22 Monate). Somit ist ein Vergleich naiver Proportionen zuungunsten von Osimertinib verzerrt und als konservativ zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es umso bemerkenswerter, dass bereits der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie nicht erhöht, sondern numerisch verringert war. Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen ergab sich für alle Sicherheitsendpunkte, also u*nerwünschte Ereignisse*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* und *unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3* konsistent über sämtliche Analysen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. In der Gesamtschau profitieren Patienten unter Osimertinib von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere auch im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden und für den Patienten belastenden Nebenwirkungen. Aus den vorgelegten Analysen lässt sich somit **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise, dass mit Osimertinib eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, sodass für die Zielpopulation daraus insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes abgeleitet werden kann (Tabelle 4-7).

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Nachfolgend werden der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, dargestellt. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt im Vergleich zu der zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Zur Beantwortung der Fragestellung werden Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003) herangezogen. Unterstützend wird der grundlegend überarbeitete und aktualisierte adjustierte historische Vergleich aus Daten der einarmigen Studien AURAex (D5160C00001, Phase II) und AURA2 (D5160C00002) sowie der randomisierten vergleichenden Studie IMPRESS (D791LC00001) präsentiert. In dieser Version fanden sämtliche Kritikpunkte aus der vorherigen Nutzenbewertung in Form von weiteren Sensitivitätsanalysen Berücksichtigung, um eine noch höhere interne und externe Validität der Ergebnisse zu erreichen.

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 4-8).

1. Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel
3. Suche nach weiteren Untersuchungen mit den vom G-BA benannten zVT entsprechend dem Komparator der Studie AURA3

Tabelle 4-8: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
Studien-population	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entsprechen
Intervention	Osimertinib 80 mg einmal täglich in Tablettenform	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema, das nicht der Fachinformation entspricht
Vergleichs-therapie	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1)	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studien	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; Nicht-klinische Studien; Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Publikations-typ[a]	• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
2. Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
Studien-population	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation, die zuvor eine EGFR-TKI-Behandlung erhalten haben	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entsprechen
Intervention	Osimertinib 80 mg einmal täglich in Tablettenform	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema, das nicht der Fachinformation entspricht
Vergleichs-therapie	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	Interventionelle und nicht interventionelle Studien	Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
Publikations-typ[a]	• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
3. Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT		
Studien-population	Erwachsene Patienten mit einer Progression eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit EGFR-T790M-Mutation, die zuvor eine EGFR-TKI-Behandlung erhalten haben.	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Osimertinib entsprechen
Intervention	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1)	Abweichende Vergleichstherapie
Vergleichs-therapie	Nicht anwendbar	Nicht anwendbar
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
Studientyp	Interventionelle und nicht interventionelle Studien	Case Reports, Case Series
Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar
Publikations-typ[a]	• Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht • Publikation in englischer oder deutscher Sprache	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z.B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.		
bzw. Beziehungsweise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ECOG: European Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-klein-zelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomized Controlled Trial; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs; z.B.: zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde am 07.03.2017 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und wurde auf der Suchoberfläche OVID einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt. Die Suchen auf den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Die Literaturrecherchen zur Evidenz für Osimertinib sowie für die vom G-BA benannten zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) waren so konzipiert, dass sowohl RCT als auch weitere Untersuchungen identifiziert werden konnten. Um ein vollständiges Abbild der klinisch relevanten Evidenz zu erhalten, wurden die Literaturrecherchen zur Evidenz für Osimertinib sowie für die vom G-BA benannten zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) jeweils so konzipiert, dass lediglich auf die Indikation, Intervention und den Studientyp eingeschränkt wurde.

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 RCT unter der Verwendung des in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlenen Wong-Filter (61) 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 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 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 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

Die Studienregisterabfrage zur Suche nach Studien mit Osimertinib fand am 03.02.2017 und zur Suche nach Studien mit der zVT am 03.03.2017 statt.

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 direkt vergleichenden RCT sowie weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. Sämtliche Suchprofile zur Suche nach Evidenz mit Osimertinib sind in Anhang 4-B hinterlegt.

2. Studienregisterabfrage zur Suche nach Studien mit zVT

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

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

Die individuell für jedes Studienregister entwickelten Suchprofile zur Suche nach Evidenz mit der vom G-BA benannten zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherchen identifizierten Publikationen wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-8 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In Bezug auf die verbliebenen Publikationen wurde in nachfolgenden Schritten

zunächst die Zusammenfassung (Abstract) und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerters über Ein- oder Ausschluss entschieden. Waren alle Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Listen der im Volltext ausgeschlossenen Studien sind getrennt nach unterschiedlichen Suchen und unter Angaben des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die Liste der im Rahmen der Registersuche gefundenen Datenbankeinträge wurde unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Bei voneinander abweichenden Einstufungen der Bewerter wurde unter Einbezug eines dritten Bewerters über Ein- oder Ausschluss entschieden. Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Für alle anderen Studien wurde der jeweilige Datenbankeintrag auf den Webseiten der Studienregister manuell gesichtet und dann über Ein- und Ausschluss entschieden. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen. Die Listen der ausgeschlossenen Studien sind getrennt nach unterschiedlichen Suchen und unter Angaben des Ausschlussgrundes in Anhang 4-D hinterlegt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials randomisierter Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene für die AURA3- und IMPRESS-Studie. Hierzu wurden, wenn möglich, Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll, dem Studienbericht sowie aus möglichen Vollpublikationen miteinander verglichen (14-20, 62-65).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Datenanalyse (Intention to treat (ITT)-Prinzip), zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Das Verzerrungspotenzial wurde als *„niedrig“* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten. Die detaillierten Einstufungen zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene sind in Anhang 4-F hinterlegt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

Randomisierte kontrollierte Studien

Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten Studien AURA3 und IMPRESS waren der Statistische Analyseplan, das Studienprotokoll, der Studienbericht, sowie Vollpublikationen (15-18, 20, 62-65). Für die Beschreibung wurden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements (66) herangezogen.

Zunächst wurde überprüft, ob das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation mittels entsprechender Kriterien klar definiert waren (Item 2b-6). Um eine Bewertung der Studien bezüglich ihrer Aussagekraft zu ermöglichen, wurden die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung der beteiligten Personen und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden dargestellt (Item 7, 8-12). Die Darstellung der Ergebnisse wurde nach den Angaben zur Anzahl der geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Studienteilnehmer, zu relevanten Patientencharakteristika und zur grafischen Darstellung des Patientenflusses beurteilt. Schließlich wurde überprüft, ob Studienabbrüche und eventuelle Therapiewechsel klar und transparent beschrieben waren (Item 13-14b).

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Studienbeschreibung für die Studien AURA3 und IMPRESS inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm ist in Anhang 4-E hinterlegt.

Weitere Untersuchungen

Grundlage der Beschreibung des Designs und der Methodik der AURAex- und AURA2-Studie waren der Statistische Analyseplan, das Studienprotokoll, sowie der Studienbericht (67-73). Bei nicht randomisierten Interventionsstudien sowie bei retrospektiven Beobachtungstudien wurden die Items 2 bis 15 des TREND-Statements zur der Beschreibung des Designs verwendet (74).

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

Die Studienbeschreibung für die Studien AURAex und AURA2 inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm ist in Anhang 4-E hinterlegt.

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 vorliegende Nutzenbewertung basiert hauptsächlich auf Daten aus der randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie AURA3 (D5160C00003).

Des Weiteren wird unterstützend der überarbeitete und aktualisierte adjustierte historische Vergleich aus Daten der einarmigen Studien AURAex (D5160C00001, Phase II) und AURA2 (D5160C00002) sowie aus der Teilpopulation von Patienten mit T790M-Mutation im Kontrollarm der randomisierten vergleichenden Studie IMPRESS (D791LC00001) präsentiert. Die AURA- und die AURA2-Studie sind die pivotalen Studien, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung (02.02.2016) von Osimertinib zugrunde liegen. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase-I-Teil und einem Phase-II-Extensionsteil, welcher in dieser Nutzenbewertung als AURAex bezeichnet wird. Die AURAex- und die AURA2-Studie sind in ihrem Design sehr ähnlich, sodass die Ergebnisse zu einigen Endpunkten aggregiert werden konnten. Die Patientencharakteristika dieser gemeinsamen Auswertung (AURApool) werden nachfolgend ebenfalls dargestellt.

Insgesamt beruht diese Nutzenbewertung auf den Studien AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (62, 72, 73, 75), für die AstraZeneca der Sponsor war.

Patientencharakteristika

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika der AURA3-Studie auf Basis der vorliegenden Studienberichte und Vollpublikationen dargestellt. Zu den Charakteristika zählen Angaben zur Demografie, zur Erkrankung und zum Krankheitsstatus sowie zu vorangegangenen Therapien:

Tabelle 4-9: Übersicht der Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Demografische Angaben	**Alter (Jahre):** Median (Min, Max) **Altersgruppen (Jahre):** N (%) • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 **Geschlecht:** N (%) • Männlich • Weiblich **Raucherstatus:** N (%) • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher	**Alter (Jahre):** Median (Min, Max) **Altersgruppen (Jahre):** N (%) • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 **Geschlecht:** N (%) • Männlich • Weiblich **Raucherstatus:** N (%) • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher	**Alter (Jahre):** Median (Min, Max) **Altersgruppen (Jahre):** N (%) • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 **Geschlecht:** N (%) • Männlich • Weiblich **Raucherstatus:** N (%) • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher	**Alter (Jahre):** Median (Min, Max) **Altersgruppen (Jahre):** N (%) • <50 Jahre • ≥50 bis <65 • ≥65 bis <75 • ≥75 **Geschlecht:** N (%) • Männlich • Weiblich **Raucherstatus:** N (%) • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher	**Alter (Jahre):** Median (Min, Max) **Altersgruppen (Jahre):** N (%) • <65 Jahre • ≥65 Jahre **Geschlecht:** N (%) • Männlich • Weiblich **Raucherstatus:** N (%) • Nie geraucht • Ehemaliger Raucher • Aktiver Raucher

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	Ethnie: N (%) • Weiß • Schwarz oder Afro-Amerikanisch • Asiatisch • Andere • Nicht berichtet	**Ethnie:** N (%) • Weiß • Schwarz oder Afro-Amerikanisch • Asiatisch • Andere • Nicht berichtet	**Ethnie:** N (%) • Weiß • Schwarz oder Afroamerikanisch • Asiatisch • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner • Andere	**Ethnie:** N (%) • Weiß • Schwarz oder Afro-Amerikanisch • Asiatisch • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner • Andere • Unbekannt	**Ethnie:** N (%) • Weiß • Schwarz oder Afro-Amerikanisch • Asiatisch
	Abstammung: N (%) • Hispanisch • Latino • Asiatisch (nicht Chinesisch oder Japanisch) • Chinesisch • Japanisch • Andere	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Krankheitscharakteristika	**EGFR-Mutationen:** N (%) • T790M • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion	**EGFR-Mutationen:** N (%) • T790M • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M	**EGFR-Mutationen:** N (%) • T790M • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M	**EGFR-Mutationen:** N (%) • T790M • Exon 19 Deletion • L858R • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Nur T790M	**EGFR-Mutationen:** N (%) • T790M (Tumor)[a] • T790M (Plasma)[a] • Exon 19 Deletion: • L858R • L861Q • G719X • S768I • Exon 20 Insertion • Andere
	Krankheitsstadium: N (%) • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten	**Krankheitsstadium:** N (%) • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten	**Krankheitsstadium:** N (%) • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten	**Krankheitsstadium:** N (%) • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten	**Krankheitsstadium:** N (%) • Metastasierend • Nur lokal fortgeschritten
	WHO Performance Status: N (%) • 0 • 1	**WHO Performance Status:** N (%) • 0 • 1 • 2	**WHO Performance Status:** N (%) • 0 • 1 • 2	**WHO Performance Status:** N (%) • 0 • 1 • 2	**WHO Performance Status:** N (%) • 0 • 1 • 2 • 3 • 4

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	Nicht berichtet	**Histologischer Typ:** N (%) • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Adenosquamöses Karzinom • Andere	**Histologischer Typ:** N (%) • Squamöses Karzinom • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung • Adenosquamöses Karzinom • Andere	**Histologischer Typ:** N (%) • Squamöses Karzinom: • Adenokarzinom • Acinäres Adenokarzinom • Papilläres Adenokarzinom: • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: • Adenosquamöses Karzinom • Andere	**Histologischer Typ:** N (%) • Adenokarzinom • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom • Adenosquamöses Karzinom • Großzellig • Karzinom der Lunge • Sarkomatoid • Nicht bestimmbar
	ZNS-Metastasen bei Einschluss vorhanden: N (%) • Ja • Nein	**ZNS-Metastasen bei Einschluss vorhanden:** N (%)	**ZNS-Metastasen bei Einschluss vorhanden:** N (%)	**ZNS-Metastasen bei Einschluss vorhanden:** N (%)	**ZNS-Metastasen bei Einschluss vorhanden:** N (%)
	Extrathorakalen, viszerale Metastasen N (%) • Ja • Nein	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
	Tumorgröße bei Studienbeginn in mm Median (Min, Max)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	Tumorgröße bei Studienbeginn in mm nach Gruppen N (%) • <40 • 40 bis 79 • 80 bis 119 • ≥120	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Angaben zu vorangegangenen Therapien	**Strahlentherapie:** N (%) • Ja • Nein **Anzahl vorheriger Therapien:** N (%) • 1 • 2 • 3	**Strahlentherapie:** N (%) • Ja • Nein **Anzahl vorheriger Therapien:** N (%) • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5	**Strahlentherapie:** N (%) • Ja • Nein **Anzahl vorheriger Therapien:** N (%) • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5	**Strahlentherapie:** N (%) • Ja • Nein **Anzahl vorheriger Therapien:** N (%) • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • >5	**Strahlentherapie:** N (%) • Ja • Nein Keine Angaben

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	**Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib:** N (%) • Vollständiges Ansprechen • Partielles Ansprechen • Stabiler Erkrankungszustand
	Strahlentherapie N (%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
	Anzahl vorheriger Therapien N (%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
	Nicht berichtet	**Letzte Therapie:** N (%) • EGFR-TKI o <30 Tage o ≥30 Tage • Kein EGFR-TKI	**Letzte Therapie:** N (%) • EGFR-TKI o <30 Tage o ≥30 Tage • Kein EGFR-TKI	**Letzte Therapie:** N (%) • EGFR-TKI o <30 Tage o ≥30 Tage • Kein EGFR-TKI	**Letzte Therapie:** N (%) • EGFR-TKI
	Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung: N (%) • <6 Monate • ≥6 Monate	**Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung:** N (%) • <6 Monate • ≥6 Monate	**Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung:** N (%) • <6 Monate • ≥6 Monate	**Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung:** N (%) • <6 Monate • ≥6 Monate	Nicht explizit berichtet[a]

Patientencharakteristikum	AURA3	Studien, die in dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden			
		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	EGFR-TKI: N (%) • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib • Dacomitinib • Andere	**EGFR-TKI:** N (%) • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib o Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere	**EGFR-TKI:** N (%) • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib o Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere	**EGFR-TKI:** N (%) • Gefitinib • Erlotinib • Afatinib o Afatinib plus Cetuximab • Dacomitinib • Andere	**EGFR-TKI:** N (%) • Gefitinib
	Vorherige adjuvante/ neoadjuvante Therapie N (%)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet

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

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

Quelle: Studienbericht AURA3, AURAex, AURA2, IMPRESS (15, 16, 72, 73, 75) und AURApool Integrated Summary of Efficacy (67)

Tabelle 4-10: Übersicht über verfügbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien

Endpunkt	**Direkt vergleichende Evidenz aus RCT** (AURA3)	**Adjustierter historischer Vergleich** (AURAex, AURA2, IMPRESS)
Mortalität		
OS	Ja	Ja
Morbidität		
PFS	Ja	Ja
TFST	Ja	Nein
PFS2	Ja	Nein
TSST	Ja	Nein
TDT	Ja	Nein
ORR	Ja	Ja
DCR	Ja	Ja
Symptomatik	Ja	Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Ja	Nein
EQ-5D	Ja	Ja
Sicherheit		
UE	Ja	Ja

DCR: Krankheitskontrollrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; QLQ-C30: Quality of Life Questionaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionaire-Lung Cancer 13; RCT: Randomized Controlled Trial; TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: AURA3, AURAex, AURA2, IMPRESS (15, 16, 72, 73, 75) und Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben

- **Morbidität**
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zur ersten Folgetherapie
  - Zeit bis zum zweiten Progress
  - Zeit bis zur zweiten Folgetherapie
  - Zeit bis zum Therapieabbruch
  - Objektive Ansprechrate
  - Krankheitskontrollrate
  - Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand der validierten Messinstrument EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten erfasst durch das validierte Messinstrument EORTC QLQ-C30
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten erfasst durch das validierte Messinstrument EQ-5D

- **Sicherheit**
  - Unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms (PT)
  - Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der PT
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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 sowie die Validierung von Messinstrumenten dargestellt.

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist unmittelbar patientenrelevant (76). Durch die eindeutige und objektive Definition, die Messbarkeit des Gesamtüberlebens und aufgrund der Tatsache, dass dieser Endpunkt bereits implizit eine Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, wird das Gesamtüberleben häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (77). Praktische wie auch ethische Gegebenheiten und Überlegungen erschweren jedoch die Verwendung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien. Ein entscheidendes Problem bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen ist der unbestimmte Einfluss nachfolgender Therapien, die oft die eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente erschweren oder gar unmöglich machen (78, 79).

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist gegeben.

Operationalisierung

In den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien wird der Endpunkt Gesamtüberleben in Bezug auf den Beginn des Betrachtungszeitraums teilweise abweichend voneinander operationalisiert. Die einzelnen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-11 aufgeführt.

Tabelle 4-11: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

Studie	**Operationalisierung**
Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT	
AURA3	OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.
Adjustierter historischer Vergleich	
AURAex AURA2	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
IMPRESS	OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung (Visit 2; entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert.
OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomized Controlled Trial Quelle: Statistischer Analyseplan AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (18, 64, 67-69)	

Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie und Zeit bis zum Therapieabbruch

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 (22, 23). Dies wurde auch im Rahmen der Guideline Revision von der Gruppe der wissenschaftlichen Berater des CHMP (SAG) in dieser Form bewertet: Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns 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 (80). Die Bewertung des Gesamtüberlebens wird hingegen oftmals einerseits durch ein Cross-Over-Studiendesign und andererseits 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 (81-84). Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens 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 (24). Bei Patienten mit NSCLC ist eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (25-27). Auch die IPASS-Studie zeigte, dass ein Hinauszögern der Krankheitsprogression unter anderem mit einer verzögerten Verschlechterung der Krankheitssymptome einhergeht (85, 86). 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 (87). Die Patientenrelevanz liegt somit im Hinauszögern einer Krankheitsprogression sowie des Auftretens von NSCLC-assoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer zytotoxischen Folgetherapie mit für die Patienten belastenden und oft schwerwiegenden Nebenwirkungen. Insofern ergibt sich auch aus den damit verbundenen übrigen Endpunkten Zeit bis zum Abbruch der Therapie und Zeit bis zur ersten sowie zweiten Folgetherapie eine unmittelbare Patientenrelevanz.

Validität

Der Krankheitsprogress kann auf Basis bildgebender Verfahren und standardisierter Auswertungsmethoden auch in offenen Studien objektiv evaluiert werden (13). In der AURA3-Studie wurde die Krankheitsprogression anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Die DGHO erkennt das progressionsfreie Überleben als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser trotz kleiner Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (88). In der Onkologie hat dieser Aspekt einen besonders hohen Stellenwert, um Patienten einen schnelleren Zugang zu neuen und wirksamen Medikamenten zu ermöglichen.

Der Zeitpunkt eines Therapiewechsels oder Therapieabbruchs kann unverzerrt und objektiv bestimmt werden.

Operationalisierung

In den dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien wurde der Endpunkt progressionsfreies Überleben in Bezug auf den Beginn des Betrachtungszeitraums vergleichbar operationalisiert. Die einzelnen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-12 aufgeführt.

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben

Studie	**Operationalisierung**
Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT	
AURA3	PFS war definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und einer objektiv bestätigten Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression.
Adjustierter historischer Vergleich	
AURAex AURA2	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt.
IMPRESS	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod unabhängig von der Folgetherapie.
PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Quelle: Statistischer Analyseplan AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (18, 64, 67-69)	

Die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie und Zeit bis zum Therapieabbruch wurden nur in der Studie AURA3 erhoben.

Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder symptomatisch) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde. Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dokumentierte die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie dokumentierte die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Die Zeit bis zum Therapieabbruch war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod.

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

Patientenrelevanz

Die objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate stellen patientenrelevante Endpunkte dar, die einen direkten Behandlungseffekt auf den Tumor beschreiben. Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrate als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC (22). 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 Cella et al. aus dem Jahr 2005 deutlich. In dieser Studie mit 216 Patienten, die mit dem EGFR-TKI Gefitinib behandelt wurden, korrelierte eine Verbesserung der Symptome mit der objektiven Tumorantwort (89).

Validität

Endpunkte, die Aussagen über das Tumorwachstum ermöglichen, beruhen in der Regel auf computertomografischen oder magnetresonanztomografischen Aufnahmen. Diese können mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien objektiv ausgewertet werden (13, 90), sodass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist. Anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) wird der Tumorstatus entsprechend des Ansprechens bewertet als:

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

Operationalisierung

In den Studien, die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegen, wurden die Endpunkte objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate vergleichbar operationalisiert. Die Operationalisierungen in den einzelnen Studien sind in Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 zusammengefasst.

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT	
AURA3	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem PR oder CR (d.h. BOR von PR und CR; gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1), das mindestens vier Wochen später noch einmal bestätigt wurde, vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie.
Adjustierter historischer Vergleich	
AURAex AURA2	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).
IMPRESS	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem bei mindestens einer Visite festgestellten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR; nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1). Für die Auswertung wurden nur Daten bis zur Progression oder bis zum letzten Erhebungszeitpunkt berücksichtigt, wenn keine Progression dokumentiert wurde.
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CT: Computertomografie; DCR: Krankheits-kontrollrate; d.h.: das heißt; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabiler Erkrankungszustand Quelle: Statistischer Analyseplan AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (18, 64, 67-69)	

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate

Studie	Operationalisierung
Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT	
AURA3	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder SD (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) vor jeglicher Evidenz einer Progression über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen.
Adjustierter historischer Vergleich	
AURAex AURA2	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als fünf Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien)
IMPRESS	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die 6 Wochen nach der Randomisierung ein CR, PR oder SD aufwiesen (d.h. BOR von CR, PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1)
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; d.h.: das heißt; PR: Partielles Ansprechen; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabiler Erkrankungszustand Quelle: Statistischer Analyseplan AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (18, 64, 67-69)	

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenrelevanz

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (41, 42). Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 90% der Patienten Symptome auf (91). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen. Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse, Schmerzen und Kachexie (43). Diese Symptome belasten Patienten stark und haben einen erheblichen negativen Einfluss auf deren gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Sammelbegriff für vom Patienten wahrgenommene krankheits- und therapiebedingte Einflüsse auf physische, psychologische und soziale Aspekte seines täglichen Lebens (92).

Bei der Nutzenbewertung eines Arzneistoffes für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sollte daher ein Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptome und die Lebensqualität in besonderem Maße berücksichtigt werden.

Validierung der Messinstrumente zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der AURA3-Studie wurden die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der von der EORTC entwickelten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie dem Fragebogen EQ-5D der EuroQol erfasst. In dem adjustierten historischen Vergleich (AURA2, IMPRESS) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des Fragebogens EQ-5D erfasst.

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13

Die Auswertung der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 erfolgt jeweils durch lineare Transformation. Dabei werden die Werte der verschiedenen Skalen/Items in eine Skala von 0 bis 100 Punkte übertragen (93). Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert (94).

Der EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs validiert (95) und ist vielfach zur Erhebung von Symptomen und der Lebensqualität in der Indikation NSCLC eingesetzt worden (96, 97). Insgesamt ist der EORTC QLQ-C30 der am häufigsten verwendete Lebensqualitätsfragebogen in onkologischen Studien (98). Er umfasst insgesamt 30 Items, die in Form von Multi-Item-Skalen oder als Einzel-Items die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität, sowie einzelne krankheits- oder therapiebedingte Symptome erfassen (95). Der Fragebogen ist wie folgt gegliedert:

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

Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für Lungenkrebs entwickelt und in diesem Anwendungsgebiet validiert (99). In Studien mit Patienten, die an einem NSCLC erkrankt sind, wird dieser Fragebogen verwendet, um gezielt die Belastung durch die häufigsten Lungenkrebssymptome zu erfassen (58, 100). Der EORTC QLC-LC13 besteht aus mehreren Items, welche folgende Symptome erfassen:

- Dysphagie
- Dyspnoe
- Haarausfall
- Hämoptyse
- Husten
- Periphere Neuropathie
- Schmerzen im Arm oder in der Schulter
- Schmerzen in anderen Körperteilen
- Schmerzen in der Brust
- Schmerzmedikation
- Wunder Mund

EQ-5D

Der Fragebogen EQ-5D ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Er wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Messung der selbstberichteten Lebensqualität dar (101-103). Der EQ-5D ist für die deutsche Bevölkerung validiert (104). In der Vergangenheit wurde dieser Fragebogen bereits in zahlreichen Studie mit Krebspatienten sowie auch speziell bei Patienten mit Lungenkrebs eingesetzt (97, 105).

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

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

Die Patienten können ihr Empfinden hinsichtlich dieser Dimensionen anhand einer 3-stufigen Skala (EQ-5D-3L; ältere Version) (102) oder einer 5-stufigen Skala (EQ-5D-5L; aktuelle Version) (103) einstufen. Die Ergebnisse beider Skalen können ineinander transformiert werden, sodass Daten aus beiden Versionen miteinander verglichen werden können (106). Die Angaben zu den Dimensionen werden schließlich zu einem eindimensionalen Nutzwert transformiert (EQ-5D-Utility Index). Eine Veränderung von 0,074 gilt dabei als klinisch relevanter Unterschied (107). Zur eigenen Bewertung des Gesundheitszustandes enthält der EQ-5D zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand). Für die EQ-5D-VAS beträgt die Minimal Important Difference (MID) zehn Punkte (108).

Operationalisierung

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-LC13

Die Datenerhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte alle sechs Wochen relativ zur Randomisierung bis zur Beendigung der Studie (inklusive dem Gesamtüberlebens-Follow-Ups) mit Erhebungen zum Zeitpunkt des Absetzens der Studienmedikation und zum Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression. Die Symptomerhebung basierend auf dem EORTC QLQ-LC13 wurde zunächst wöchentlich in Therapiewoche 1-4 und nachfolgend alle drei Wochen bis zur Beendigung der Studie (inklusive dem Gesamtüberlebens-Follow-Up) mit Erhebungen zum Zeitpunkt des Absetzens der Studienmedikation und zum Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression erhoben.

Folgende Analysen wurden für die oben genannten Skalen durchgeführt:

- Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn im zeitlichen Verlauf
- Zeit bis zur einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn
- Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn

EQ-5D

Da in der Studie AURA3 eine statistische Auswertung der Daten des EQ-5D-5L laut Studienprotokoll trotz sorgfältiger Erhebung nicht präspezifiziert war, wurde für das vorliegende Nutzendossier zusätzlich eine Post-hoc-Analyse der VAS auf Basis der erhobenen Daten durchgeführt, um diese entsprechend der Operationalisierung der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 ebenfalls darstellen zu können. Die Erhebungszeitpunkte sowie die Operationalisierung in den einzelnen Studien sind in Tabelle 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Operationalisierung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	**Operationalisierung**
Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT	
AURA3	*EQ-5D-5L* • Erhebung alle sechs Wochen relativ zur Randomisierung bis zur Beendigung der Studie (inklusive dem Gesamtüberlebens-Follow-Ups) mit Erhebungen zum Zeitpunkt des Absetzens der Studienmedikation und zum Zeitpunkt des Auftretens einer Krankheitsprogression • Erhebung der Zeit bis zur einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn für die VAS • Erhebung des Anteils an Patienten mit einer nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn für die VAS • Transformation der Ergebnisse zu den Dimensionen in einen Utility-Index • Klinisch relevante Veränderung: EQ-5D-VAS: zehn Punkte
Adjustierter historischer Vergleich	
AURA2	*EQ-5D-5L* • Erhebung alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung für die Dimensionen und die VAS • Transformation der Ergebnisse zu den Dimensionen in einen Utility-Index • Klinisch relevante Veränderung: EQ-5D-VAS: zehn Punkte EQ-5D-Utility Index: 0,074 Punkte
IMPRESS	*EQ-5D-3L* • Erhebung relativ zum Behandlungsbeginn zunächst alle drei Wochen über die ersten 18 Wochen und nachfolgend alle sechs Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung • Pro Erhebungszeitpunkt Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung für die Dimensionen und die VAS • Transformation der Ergebnisse zu den Dimensionen in einen Utility-Index • Klinisch relevante Veränderung: EQ-5D-VAS: zehn Punkte EQ-5D-Utility Index: 0,074 Punkte
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Statistische Analyseplan AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS (18, 64, 67-69)	

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Die Relevanz von unerwünschten Ereignissen wird bereits durch die Anforderungen an das Design, die Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) (109, 110) unterstrichen. Eine detaillierte Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglicht die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Unerwünschte Effekte können zum Beispiel zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens von Patienten führen und sind deshalb als patientenrelevant anzusehen. 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 (111).

Validierung

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem international anerkannten MedDRA Version 19 erfasst.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien AURA3, AURAex, AURA2 und IMPRESS in dem Zeitraum von der ersten Dosis bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28 Tage; bzw. 30 Tage in der IMPRESS-Studie) nach Beendigung der Behandlung und ggf. darüber hinaus erfasst, falls ein unerwünschtes Ereignis noch nicht abgeklungen war. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß MedDRA Version 19. Die Darstellung unerwünschter Ereignisse erfolgt sowohl in der Gesamtschau als auch auf der Ebene einzelner MedDRA PT inklusive Angaben zum CTCAE Grad (Version 4.0) und zur Häufigkeit:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms
- Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms (ausschließlich AURA3)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (ausschließlich AURA3)

Folgende Analysen wurden für die oben genannten unerwünschten Ereignisse durchgeführt:

- Häufigkeit (prozentualer Anteil an Patienten)
- Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

In der randomisierten, direkt vergleichenden AURA3-Studie wurde zudem folgende expositionsadjustierte Analyse durchgeführt:

- Inzidenzdichteverhältnis

Aus Sicht der Zulassungsbehörden stellt die EMA in einem Konzeptpapier klar heraus, dass es gerade bei onkologischen Studien schwierig ist, zwischen krankheits- und therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden (112). Um ein möglichst vollständiges Abbild therapieassoziierter unerwünschter Ereignisse zu erhalten, wurden in diesem Dossier zusätzlich Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, die einerseits bei mindestens 10% der Patienten ohne weitere Einschränkung und andererseits bei mindestens 5% der Patienten mit einem CTCAE Grad von ≥3 auftraten, aufgeführt.

Auswertung der Endpunkte

Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT

Analysepopulationen

Die Analyse der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierte auf dem Full Analysis-Set (FAS). Die FAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens und der objektiven Ansprechrate bezogen auf ZNS-Metastasen basierte auf dem ZNS-Full Analysis-Set (cFAS). Die cFAS-Population umfasst alle randomisierten Patienten des FAS, die bei Studienbeginn messbare und/oder nicht messbare asymptomatische Metastasen im ZNS aufwiesen.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse beruhte auf dem Safety Analysis-Set (SAS). Dieses umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studien-medikation erhielten.

Darstellung im Dossier

Im Studienbericht wurden die Analysen teilweise stratifiziert nach der ethnischen Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) durchgeführt. Aus Konsistenzgründen wurden die Analysen in dem vorliegenden Nutzendossier ohne Stratifizierung (post-hoc) durchgeführt.

Time to Event-Analysen (OS, PFS, EORTC QLQ-C30, EORTC CLC-LC13, EQ-5D-5L VAS, UE)

Für diese ausgewählten Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-Konfidenzintervalls angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Zusätzlich zur tabellarischen Darstellung werden einige der Ergebnisse in Form von Kaplan-Meier-Kurven präsentiert.

Häufigkeitsauswertung (ORR, DCR, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L VAS, UE)

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diese Endpunkte zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe. Der Behandlungseffekt wird durch die Odds Ratio, das relative Risiko und die absolute Risikoreduktion mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde außerdem die Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn mittels Mixed effect Model Repeat-Measurement (MMRM) mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird zudem das Inzidenzdichteverhältnis mit jeweiligem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Auswertung der Endpunkte

Adjustierter historischer Vergleich

Analysepopulationen

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

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

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

Darstellung im Dossier

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

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

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

Für diese Endpunkte werden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer unter Risiko, die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis und die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive des 95%-Konfidenzintervalls angegeben. Der Behandlungseffekt wird als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert angegeben. Zusätzlich zur tabellarischen Darstellung werden die Ergebnisse in Form von Kaplan-Meier-Kurven präsentiert.

Stetige Endpunkte (EQ-5D)

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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[5] 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[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414):557-560.*

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT

Um die Robustheit der Datenerhebung der Krankheitsprogression und dem Tumoransprechen durch den Prüfarzt (Primäranalysen) zu überprüfen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Progressionsfreies Überleben beurteilt durch ein BICR
- Objektive Ansprechrate beurteilt durch ein BICR
- Krankheitskontrollrate beurteilt durch ein BICR

Um die Robustheit der Analysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Einfluss des Therapiewechsels im Chemotherapie-Arm zu überprüfen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Bis Woche 24:
  - Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn Zeit bis zur einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn oder bis zum Tod
  - Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn
- Bis zum Therapieabbruch:
  - Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn
  - Zeit bis zur einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn oder bis zum Tod
  - Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn

Adjustierter historischer Vergleich

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle relevanten Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie mit sämtlichen Patienten der Zweitlinien aus den beiden Studien AURAex und AURA2 verglichen wurden (ungetrimmte Population), um den Einfluss des Ausschlusses derjenigen Patienten zu untersuchen, die nach dieser Methodik keine ausreichende Übereinstimmung mit Patienten des jeweils anderen Arms aufwiesen (3).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

Direkt vergleichende Evidenz aus einer RCT

In der AURA3-Studie waren Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben präspezifiziert (17). In dem vorliegenden Dossier wurden für alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte folgende, im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht:

- Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Hirnmetastasen bei Studienbeginn
- Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R)
- Raucherstatus (jemals vs. niemals)

Darüber hinaus wurden folgende Subgruppen post-hoc untersucht:

- Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)
- Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung (Carboplatin plus Pemetrexed vs. Cisplatin plus Pemetrexed)
- Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)
- T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ)
- World Health Organization Performance Status (WHO PS) zu Studienbeginn (0 vs. 1)

Mögliche Effektmodifikationen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Resultierte aus diesem Interaktionstest ein p-Wert <0,05, wurde dies als *Beleg* auf eine Effektmodifikation innerhalb der Subgruppen gewertet. Lag ein solcher Beleg konsistent über mehrere Endpunkte vor und konnte mittels klinischer Rationale erklärt werden, so wurden im vorliegenden Dossier die Einzelergebnisse getrennt nach den entsprechenden Subgruppen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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[12].

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008; 17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Adjustierter historischer Vergleich

Zusätzlich zu der direkt vergleichenden Evidenz aus der randomisierten AURA3-Studie wurde ein adjustierter historischer Vergleich auf Basis einarmiger Studien durchgeführt, in dem die in der AURAex- und AURA2-Studie mit Osimertinib behandelten Patienten mit Patienten des Kontrollarms der IMPRESS-Studie verglichen werden. Aus den beiden Studien AURAex und AURA2 wurden für diese Analyse nur Patienten berücksichtigt, für die eine T790M-Mutation durch eine zentrale Testung bestätigt wurde (N=405; entspricht 98,5% aller Patienten). Bei sechs Patienten wurde die Mutation im Zentrallabor nicht nachgewiesen, sodass diese ausgeschlossen wurden. Die Testung erfolgte an Tumorgewebe mittels des cobas® EGFR Mutation Test.

In der IMPRESS-Studie war die Untersuchung des T790M-Mutationsstatus ein exploratives Studienziel. Die Testung erfolgte im Zentrallabor anhand von Plasmaproben mit der BEAMing (Beads, Emulsification, Amplification und Magnetics) Methode. Für den adjustierten historischen Vergleich wurden aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm (Cisplatin plus Pemetrexed plus Placebo) Patienten selektiert, bei denen die T790M-Mutation vorlag. Dies waren insgesamt 61 Patienten.

Um für eventuelle Unterschiede in den Patientencharakteristika der mit Osimertinib bzw. Chemotherapie behandelten Patienten zu adjustieren, wurden potentiell prognostisch relevante Baseline-Charakteristika extrahiert. Für alle Baseline-Charakteristika wurde überprüft, ob relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

Sofern derartige Unterschiede vorlagen, wurden diese Faktoren für die Berechnung eines Propensity-Scores berücksichtigt. Nach Berechnung des Propensity-Scores für alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Propensity-Score sich außerhalb der Überlappung der Propensity-Score-Verteilung der Behandlungsgruppen befand (sog. Trimming). Für die so selektierte Patientengruppe wurden dann adjustierte Vergleiche für prädefinierte Endpunkte vorgenommen, in denen jeweils für den Propensity-Score adjustiert wurde (3).

Statistische Modelle

Dichotome/Kategoriale Endpunkte und Time-to-event Endpunkte

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

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

Stetige Endpunkte

Für stetige Endpunkte (z.B. EQ-5D-VAS, EQ-5D-Utility Index) wurde die Veränderung vom Ausgangswert mittels MMRM geschätzt.

Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle relevanten Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie mit sämtlichen Patienten der Zweitlinien aus den beiden Studien AURAex und AURA2 verglichen wurden (ungetrimmte Population), um den Einfluss des Ausschlusses (sog. Trimming) derjenigen Patienten zu untersuchen, die nach dieser Methodik keine ausreichende Übereinstimmung mit Patienten des jeweils anderen Arms aufwiesen (3).

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 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NCT02151981 (D5160C00003; ***AURA3***)	Ja	Ja	Laufend[a]	**Phase-III-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Die Behandlung mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) 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. DCO für den primären Endpunkt: 15. April 2016	• 80 mg Osimertinib oral • Zunächst platinhaltige Kombinationschemo-therapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed), anschließend ggf. Erhaltungstherapie mit Pemetrexed i.v. (Cross-Over in den Osimertinib-Arm nach Progression)
NCT02296125 (D5160C00007; ***FLAURA***)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Phase-III-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib, Gefitinib oder Erlotinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Mai 2017	• 80 mg Osimertinib oral +Placebo oral • *SoC* 150 mg Erlotinib oral +Placebo oral oder 250 mg Gefitinib oral+Placebo oral

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NCT02511106 (D5164C00001; ***ADAURA***)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Phase-III-Studie:** Die Behandlung mit Osimertinib oder Placebo erfolgt bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zu einem begründeten Absetzen der Studienmedikation oder bis zum Abschluss der Behandlung. Die Behandlungsdauer beträgt 3 Jahre. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: September 2021	• 80 mg Osimertinib oral • Placebo oral
NCT02454933 (D5165C00001; ***CAURAL***)	Nein	Ja	Laufend[a] (Patientenrekrutierung derzeit eingestellt)	**Phase-III-Studie:** 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	• 80 mg Osimertinib oral +10mg/kg MEDI4736 i.v. • 80 mg Osimertinib oral
NCT02179671; (D4191C00011)	Nein	Ja	Abgeschlossen[a]	**Phase-II-Studie:** Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate	• 250 mg Gefitinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 80 mg Osimertinib oral gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 75 mg Selumetinib oral +75mg/m^2 KOF Docetaxel i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v. • 10mg/kg Tremelimumab i.v. gefolgt von 10mg/kg MEDI4736 i.v.

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NCT02971501	Nein	Ja	Laufend[a] (Patientenrekrutierung wurde noch nicht begonnen)	**Phase-II-Studie:** Die maximale Behandlungsdauer beträgt 24 Monate	• Osimertinib oral • Osimertinib oral gefolgt von Bevacizumab i.v.
JPRN-UMIN000024438	Nein	Ja	Laufend[b]	**Phase-II-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer.	• 80 mg Osimertinib oral • 80 mg Osimertinib oral +AUC5 Carboplatin +500 mg/m^2 Pemetrexed Erhaltungstherapie: 80 mg Osimertinib oral +500 mg/m^2 Pemetrexed
JPRN-UMIN000023761	Nein	Ja	Laufend[b]	**Phase-I/II-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer.	• Osimertinib • Osimertinib+Bevacizumab

a: Angaben gemäß clinicaltrials.gov (Abrufdatum: 03.02.2017).

b: Angaben gemäß ICTRP (Abrufdatum: 03.02.2017).

Die Zulassung von Osimertinib erfolgte am 02.02.2016 auf Basis der einarmigen Studien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) im Zuge eines beschleunigten Verfahrens.

AUC: Area Under Curve; DCO: Datenschnitt; ggf.: Gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SoC: Standard of Care

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03.02.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NCT02296125; (D5160C00007; ***FLAURA***)	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
NCT02511106; (D5164C00001; ***ADAURA***)	Nicht in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation. Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
NCT02454933 (D5165C00001; ***CAURAL***)	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT. Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
NCT02179671; (D4191C00011)	Intervention ist in Deutschland nicht zugelassen (Osimertinib in Kombination mit einer Immuntherapie)
NCT02971501	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
JPRN-UMIN000024438	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
JPRN-UMIN000023761	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 07.03.2017 statt und erzielte insgesamt 81 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=18) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 63 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 56 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der übrigen Publikation wurde der Volltext gesichtet. Es wurden sechs Publikationen basierend auf dem Volltext ausgeschlossen.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine randomisierte und kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(7):629-640 (20)

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 4-16) 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 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
NCT02151981 (D5160C00003; **AURA3**)	clinicaltrials.gov (113), clinicaltrialsregister.eu (114), ICTRP (115), PharmNet.Bund (116)	Ja	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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: 03.02.2017

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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT02151981 (D5160C00003; **AURA3**)	Ja	Ja	Nein	Ja (15, 16)	Ja (113-116)	Ja (20)

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.

ggf.: Gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform Search Portal; z.B.: Zum Beispiel

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.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AURA3	Randomisierte, offene, parallele, multizentrische Phase-III-Studie. Chemotherapie-Arm: Cross-Over in den Osimertinib-Arm nach Progression	Erwachsene Patienten mit einem lokal fort-geschrittenen oder metastasierten T790M-mutations-positiven NSCLC, die unter vorheriger Erstlinien-Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheits-progression erfahren haben.	Osimertinib: n=279 Chemotherapie: n=140	**Screening-Phase:** 28 d **Behandlungsphase:** Osimertinib: bis Progression; Chemotherapie: Pemetrexed+Cisplatin oder Pemetrexed+Carboplatin bis zu 6 Zyklen à 21 d; nach bestätigter Progression konnte eine Behandlung mit Osimertinib begonnen werden **Safety-Follow-up-Phase:** 28 d **Weitere Nachbeobachtung**: Nach Absetzen der Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben	**Studienzentren:** 126 Zentren aus 18 Ländern: Australien, China, Deutschland, Frank-reich, Hong Kong, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Russ-land, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, UK, Ungarn, USA **Zeitraum:** 08/2014-09/2016	**Primärer Endpunkt:** PFS **Sekundäre Endpunkte**: ORR, DoR, DCR, Tumorverkleinerung, OS, gesundheits-bezogene Lebens-qualität und Symptomatik, Sicherheit/ Verträglichkeit **Explorative Endpunkte:** PFS2, TFST, TSST, TDT

d: Tage; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; n: Patientenanzahl; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; RCT: Randomized Controlled Trial; TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UK: United Kingdom; USA: United States of America; z.B.: Zum Beispiel

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AURA3	80 mg Osimertinib p.o.	An Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus: Pemetrexed 500mg/m² KOF und Cisplatin 75 mg/m² KOF oder Pemetrexed 500 mg/m² KOF und Carboplatin AUC 5	**Screening-Phase:** 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll (17) erlaubt waren. Sämtliche Behandlungen wurden während der Screening- und Behandlungsphase im CRF erfasst **Behandlungsphase:** Osimertinib: Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; Einnahme im Ganzen mit ca. 240 ml Wasser mit oder ohne Essen. Die Behandlung fand in Zyklen à 21 Tage ohne zeitliche Begrenzung statt. Chemotherapie: Die platinhaltige Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) erfolgte in max. 6 Zyklen à 21 Tage. Es wurde eine Kortikosteroid-Behandlung empfohlen, um das Auftreten und den Schweregrad von Hautreaktionen zu reduzieren. Ebenso erhielten die Patienten eine Vitaminbehandlung mit Folsäure (täglich 350-1.000 µg p.o.) und Vitamin B12 (1.000 µg i.m.). Die Studienbehandlung konnte unter folgenden Umständen beendet werden • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes und/oder seitens AstraZeneca • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzungen zur Behandlung nicht erfüllten • Objektive Krankheitsprogression oder kein klinischer Nutzen für den Patienten • Lost to follow-up **Safety-Follow-up-Phase:** Nach dauerhaftem Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis bzw. nach Beenden des Zyklus‘ eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen **Post-Treatment-Progression-Follow-up-Phase:** Bei Patienten mit Therapieabbruch vor einer bestätigten Krankheitsprogression wurde der Tumorstatus weiterhin alle 6 Wochen bis zum

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Auftreten einer bestätigten Progression nach RECIST evaluiert. **Post-Treatment-Survival-Follow-up:** Bei einem Therapieabbruch nach bestätigter Progression folgte eine Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase, in der alle 6 Wochen Informationen zum Überlebensstatus des Patienten dokumentiert wurden.
AUC: Area Under Curve; ca.: Circa; CRF: Case Report Form; d: Tage; DCO: Datenschnitt; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; i.m.: Intramuskulär; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p.o.: Per Os; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: Unerwünschtes Ereignis; z.B.: Zum Beispiel; µg: Mikrogramm			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	**AURA3 (D5160C00003, Ph III)**	
	Osimertinib	**Chemotherapie**
Demographische Angaben		
Anzahl (N) Studienteilnehmer	n=279	n=140
Alter in Jahren Median (Min, Max)	62,0 (25, 85)	63 (20, 90)
Altersgruppe in Jahren N (%)	• <50: 44 (15,8) • ≥50 bis <65: 121 (43,4) • ≥65: 114 (40,9) • ≥75: 42 (15,1)	• <50: 20 (14,3) • ≥50 bis <65: 57 (40,7) • ≥65: 63 (45,0) • ≥75: 22 (15,7)
Geschlecht N (%)	• Männlich: 107 (38,4) • Weiblich: 172 (61,6)	• Männlich: 43 (30,7) • Weiblich: 97 (69,3)
Ethnie N (%)	• Weiß: 89 (31,9) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 4 (1,4) • Asiatisch: 182 (65,2) • Indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas: 0 • Andere: 4 (1,4)	• Weiß: 45 (32,1) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,7) • Asiatisch: 92 (65,7) • Indianische Ureinwohner Amerikas/Ureinwohner Alaskas: 1 (0,7) • Andere: 1 (0,7)
Abstammung N (%)	• Hispanisch oder Latino: 5 (1,8) • Asiatisch (nicht Chinesisch oder Japanisch): 53 (19,0) • Chinesisch: 88 (31,5) • Japanisch: 41 (14,7) • Andere: 92 (33,0)	• Hispanisch oder Latino: 3 (2,1) • Asiatisch (nicht Chinesisch oder Japanisch): 34 (24,3) • Chinesisch: 36 (25,7) • Japanisch: 22 (15,7) • Andere: 45 (32,1)

Parameter	AURA3 (D5160C00003, Ph III)	
	Osimertinib	**Chemotherapie**
Raucherstatus N (%)	• Nie geraucht: 189 (67,7) • Aktiver Raucher: 14 (5,0) • Ehemaliger Raucher: 76 (27,2)	• Nie geraucht: 94 (67,1) • Aktiver Raucher: 8 (5,7) • Ehemaliger Raucher: 38 (27,1)
Krankheitscharakteristika		
WHO PS N (%)	• 0: 102 (36,6) • 1: 177 (63,4)	• 0: 56 (40,0) • 1: 84 (60,0)
Krankheitsstadium N (%)	• Metastasierend: 266 (95,3) • Nur lokal fortgeschritten: 13 (4,7)	• Metastasierend: 138 (98,6) • Nur lokal fortgeschritten: 2 (1,4)
ZNS-Metastasen N (%)	• Ja: 93 (33,3) • Nein: 186 (66,7)	• Ja: 51 (36,4) • Nein: 89 (63,6)
Extrathorakalen, viszerale Metastasen N (%)	• Ja: 145 (52,0) • Nein: 134 (48,0)	• Ja: 80 (57,1) • Nein: 60 (42,9)
EGFR-Mutationen N (%)	• T790M: 275 (98,6) • L858R: 83 (29,7) • Exon 19 Deletion: 191 (68,5) • G719X: 4 (1,4) • S768I: 1 (0,4) • Exon 20 Insertion: 1 (0,4)	• T790M: 138 (98,6) • L858R: 45 (32,1) • Exon 19 Deletion: 87 (62,1) • G719X: 2 (1,4) • S768I: 1 (0,7) • Exon 20 Insertion: 2 (1,4)
Tumorgröße bei Studienbeginn in mm Median (Min, Max)	46,0 (10, 174)	47,0 (11, 166)
Tumorgröße bei Studienbeginn in mm nach Gruppen N (%)	• <40: 114 (40,9) • 40 bis 79: 105 (37,6) • 80 bis 119: 42 (15,1) • ≥120: 18 (6,5)	• <40: 55 (39,3) • 40 bis 79: 56 (40,0) • 80 bis 119: 22 (15,7) • ≥120: 7 (5,0)
Angaben zu vorangegangenen Therapien		
Strahlentherapie N (%)	90 (32,3)	49 (35,0)
Anzahl vorheriger Therapien N (%)	• 1: 269 (96,4) • 2: 9 (3,2) • 3: 1 (0,4)	• 1: 134 (95,7) • 2: 6 (4,3) • 3: 0
EGFR-TKI N (%)	• Gefitinib: 166 (59,5) • Erlotinib: 96 (34,4) • Afatinib: 20 (7,2)	• Gefitinib: 87 (62,1) • Erlotinib: 49 (35,0) • Afatinib: 4 (2,9)
Dauer der letzten EGFR-TKI-Behandlung N (%)	• <6 Monate: 17 (6,1) • ≥6 Monate: 262 (93,9)	• <6 Monate: 7 (5,0) • ≥6 Monate: 133 (95,0)

Parameter	AURA3 (D5160C00003, Ph III)	
	Osimertinib	Chemotherapie
Vorherige adjuvante/ neoadjuvante Therapie N (%)	• 25 (9,0)	• 10 (7,1)
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Max: Maximum; Min: Minimum; mm: Millimeter; N: Anzahl; Ph: Phase; PS: Performance Status; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; WHO: World Health Organisation; ZNS: Zentralnervensystem Quelle: Studienbericht AURA2, DCO1 (15)		

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.

Die AURA3-Studie war eine unverblindete, randomisierte und multizentrische Phase-III-Vergleichsstudie, im Rahmen derer die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie untersucht wurden. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während einer EGFR-TKI-Behandlung eine bestätigte Krankheitsprogression erfahren haben. Die Patienten mussten einen im Zentrallabor bestätigten T790M-Mutationsstatus sowie einen WHO Performance Status von 0 oder 1 aufweisen.

Der primäre Endpunkt der AURA3-Studie war das progressionsfreie Überleben auf Basis der FAS-Population (=randomisierte Patienten). Weitere sekundäre Endpunkte waren objektive Ansprechrate, Zeit bis zum Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrolle, Tumorverkleinerung Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik, Sicherheit/Verträglichkeit. Darüber hinaus wurden die explorativen Endpunkte Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie Zeit bis zur zweiten Folgetherapie erhoben.

Die Patienten im Osimertinib-Arm erhielten täglich 80 mg Osimertinib (p.o.) (Tabelle 4-21). Im Vergleichsarm wurden die Patienten an Tag 1 des 21-tägigen Behandlungszyklus entweder mit Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF und Cisplatin 75 mg/m^2 KOF oder Pemetrexed 500 mg/m^2 KOF und Carboplatin AUC 5 (Tabelle 4-21) behandelt. Nach einer bestätigten Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben. Ferner wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 28 Tage nach Absetzen der Studienmedikation bzw. nach Beenden des Zyklus erfasst (Tabelle 4-20).

Welche zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) ein Studienteilnehmer erhielt, wurde individuell durch den Prüfarzt bestimmt. Diese Entscheidung wurde bereits vor der Randomisierung auf die beiden Studienarme getroffen. In der AURA3-Studie erhielten etwa 32% der Patienten des Chemotherapie-Arms eine Behandlung mit Cisplatin plus Pemetrexed. Dies entspricht der Häufigkeit, mit der Carboplatin bei Patienten mit NSCLC im Versorgungsalltag in Deutschland behandelt werden (117).

Die Studienpopulation (Tabelle 4-22) ist mit den epidemiologischen Charakteristika der Patienten in Deutschland vergleichbar (118). Die Studie wurde an 126 Studienzentren in Amerika, Asien und Europa durchgeführt, davon lagen sechs Studienzentren in Deutschland. Es lagen keine Hinweise vor, dass innerhalb der Studienpopulation Unterschiede vorlagen, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Patientenpopulation beeinflusst werden könnte.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse der AURA3-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AURA3	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die AURA3-Studie war eine unverblindete, randomisierte und multizentrische Phase-III-Vergleichsstudie. Die Randomisierung auf beide Studienarme erfolgte im Zuteilungsverhältnis von 2:1 mithilfe eines zentralen interaktiven Dialogsystems (Interactive Web Response Systems oder Interactive Voice Response Systems) und war stratifiziert nach der ethnischen Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Bezüglich der Patientencharakteristika waren die Patienten zu Studienbeginn gleichmäßig auf beide Studienarme verteilt.

Die Patienten und Prüfärzte waren gegenüber der Studientherapie nicht verblindet. Da das offene Studiendesign die erhobenen Endpunkte zu unterschiedlichem Maße beeinflusst, erfolgt die Bewertung einer möglichen Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht auf Studienebene, sondern auf Endpunktebene. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* eingestuft (14-18, 20).

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mor-talität**	**Morbidität**								**HRQoL**	**UE**
		PFS	**TFST**	**PFS2**	**TSST**	**TDT**	**ORR**	**DCR**	**Symp-tomatik**		
AURA3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

DCR: Krankheitskontrollrate; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Gesamtüberleben** OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Analyse von OS basierte auf dem Full Analysis-Set. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet, das Ereignis Tod ist jedoch stets objektiv feststellbar. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der

Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch das Gesamtüberleben im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse des Gesamtüberlebens unterschätzt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als *hoch* eingestuft, da davon ausgegangen werden kann, dass der wahre Überlebensvorteil der Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, deutlich höher ist, als dargestellt werden kann (15-18, 20).

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
OS AURA3	279	69 (24,7)	NC (20,53; NC)	140	40 (28,6)	NC (20,47; NC)	0,74 (0,50; 1,10)	0,130

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; vs.: Versus

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16) und Nachberechnungen (119)

Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set, definiert als alle Patienten, die randomisiert worden sind. Die dargestellten Daten beruhen auf der ersten, präspezifizierten Analyse des Gesamtüberlebens vom 02.09.2016 (DCO2). Es sind zwei weitere Analysen präspezifiziert, wenn 50% und 70% Datenreife erreicht sind.

Bis zum vorliegenden DCO2 wurde eine mediane Überlebenszeit bedingt durch geringe Ereignisraten bislang nicht erreicht. Im Osimertinib-Arm waren bis zu dem Datenschnitt 24,7% der Patienten verstorben im Vergleich zu 28,6% der Patienten im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-27). Dieser numerische Unterschied zugunsten von Osimertinib entspricht einem um 26% verringerten Sterberisiko (HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130). Der Anteil an Patienten, die nach sechs Monaten noch lebten, liegt unter Osimertinib bei 95,3% im Vergleich zu 87,8% unter der zVT (Abbildung 4-3).

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16)

Bei der Interpretation des Gesamtüberlebens ist zu berücksichtigen, dass im Vergleichsarm der AURA3-Studie ein Wechsel der Behandlung zu der Osimertinib-Behandlung erlaubt war (DCO2: 94 Patienten (67,1%)). Somit profitierten die Patienten des Chemotherapie-Arms von einer Weiterbehandlung mit Osimertinib, was nahelegt, dass der wahre Überlebensvorteil von Osimertinib deutlich höher ist.

Um zu zeigen, dass der oben beschriebene numerische Überlebensvorteil von Osimertinib aufgrund des Wechsels der Behandlung im Chemotherapie-Arms insgesamt unterschätzt wurde und für den Patienten klinisch relevant ist, werden zusätzliche Daten aus den einarmigen Interventionsstudien (AURAex, AURA2) sowie dem Vergleichsarm – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT – der randomisierten kontrollierten Studie IMPRESS herangezogen (Abschnitt 4.3.2.3). Dieser adjustierte historische Vergleich ist somit nicht durch einen möglichen Therapiewechsel zu Osimertinib verzerrt. Er wurde für Patienten durchgeführt, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung einen Krankheitsprogress erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag. Da auch für IMPRESS die patientenindividuellen Informationen verfügbar waren, konnte, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline mithilfe eines Propensity Score Matchings, einem anerkannten statistischen Verfahren, entsprechend adjustiert werden, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren. Vor diesem Hintergrund können diese Daten verwendet werden, um dem Effekt des Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe zu Osimertinib abzuschätzen.

Die Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs sind konsistent mit der AURA3-Studie und bestätigen die Annahme, dass der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des Therapiewechsels zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist. Sie stützen somit den auf Grundlage der AURA3-Studie gezeigten numerischen Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

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.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Progressionsfreies Überleben** PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression (Erhebung durch den Prüfarzt). Mittels einer Sensitivitätsanalyse der Erhebung des PFS durch ein BICR basierend auf den RECIST-Kriterien wurde eine mögliche Verzerrung bei der Datenerfassung überprüft. Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. Die Analyse bezogen auf ZNS-Metastasen basierte auf dem ZNS- Full Analysis-Set. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
BICR: Blinded Independent Central Review; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentralnervensystem	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben 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
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 war der Endpunkt progressionsfreies Überleben definiert als die Zeit von der Randomisierung (entspricht Behandlungsbeginn) bis zu einer objektiv bestätigten Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet durch den Prüfarzt. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch das verblindete unabhängige BICR gemäß RECIST-Kriterien (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten (Concordance gesamt: 82,6%). Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des progressionsfreien Überlebens sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes progressionsfreies Überleben als *niedrig* eingestuft (14-18, 20).

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
PFS AURA3	279	140 (50,2)	10,05 (8,28; 12,25)	140	110 (78,6)	4,37 (4,21; 5,55)	0,37 (0,29; 0,48)	<0,001
Intrakranielle Wirksamkeit								
PFS AURA3	75	19 (25,3)	11,7 (10,0; NC)	41	16 (39,0)	5,6 (4,2; 9,7).	0,32 (0,15; 0,69)	0,004

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: Versus; ZNS: Zentralnervensystem

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120); ZNS-Metastasen Report, DCO1 (14)

Das progressionsfreie Überleben wurde zum Datenschnitt vom 15.04.2016 ausgewertet. Zu diesem Datenschnitt war das progressionsfreie Überleben unter der Osimertinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug im Osimertinib-Arm 10,05 Monate und im Chemotherapie-Arm 4,37 Monate (HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); p<0,001) (Tabelle 4-30). Dies entspricht somit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 63% für das Auftreten eines

Tumorprogresses zugunsten von Osimertinib. Der Vorteil zugunsten von Osimertinib stellte sich auch bezogen auf ZNS-Metastasen konsistent dar. Die Risikoreduktion für die Progression der Hirnmetastasen unter Osimertinib-Therapie betrug 68% (HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); p=0,004), das mediane progressionsfreie Überleben in Bezug auf ZNS-Metastasen war 11,7 Monate im Osimertinib-Arm und 5,6 Monate im Chemotherapie-Arm.

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

Number of patients at risk:

AZD9291 80 mg	279	259	232	162	119	72	50	17	3	0
Chemotherapy	140	104	87	44	21	9	7	1	0	0

AZD9291 80 mg (N=279)
Chemotherapy (N=140)

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

Progressionsereignisse, die nicht innerhalb von 14 Tage nach der letzten Datenerhebung (oder Randomisierung) auftraten, wurden zensiert.

Quelle: Studienbericht AURA3-Studie, DCO1 (15)

Tabelle 4-31: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)**	**p-Wert**
PFS AURA3	279	116 (41,6)	11,01 (9,43; NC)	140	103 (73,6)	4,21 (4,07; 5,55)	0,35 (0,27; 0,46)	<0,001

BICR: Blinded Independent Central Review; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120)

Um eine mögliche Verzerrung bei der Datenerfassung durch den Prüfarzt zu überprüfen, wurde für das progressionsfreie Überleben eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Krankheitsprogression basierend auf den RECIST-Kriterien durch ein BICR erhoben wurde. Die in der Primäranalyse nachgewiesene statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Osimertinib wurde zu beiden Datenschnitten durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-31).

Um die immense Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für den einzelnen Patienten zu unterstreichen, wurde eine mögliche Assoziation zwischen einer Krankheitsprogression und dem Risiko eines Patienten zu versterben untersucht. Dies wurde mithilfe eines COX-proportionalen Hazard-Modells (mit dem Progressionsstatus (ja/nein) als zeitabhängige Variable) für Patienten der AURA3-Studie ermittelt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Analyse zur Assoziation zwischen dem Progressionsstatus und dem Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenquelle **Studie**	**Gesamtüberleben für progrediente vs. Nicht progrediente Patienten Hazard Ratio (95%-KI)**
Osimertinib AURA3	6,9 (3,8; 12,4)
Chemotherapie AURA3	6,5 (2,3; 18,0)
Pooled AURA3	6,4 (3,8; 10,8)

KI: Konfidenzintervall; vs.: Versus

Datenschnitt für PFS: DCO1: 15.04.2016; Datenschnitt für OS: DCO2: 02.09.2016

Quelle: Bericht zur Assoziationsanalyse (28)

Das Regressionsmodell zeigt eine starke Assoziation zwischen einer RECIST-bestätigten Progression und dem Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio in Bezug auf die Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, betrug 6,9 (95%-KI: 3,8; 12,4). Für Patienten des Chemotherapie-Arms sowie der gepoolten Analyse lag eine vergleichbare Hazard Ratio vor. Progrediente Patienten wiesen somit im Vergleich zu nicht progredienten Patienten ein um mindestens 6-fach höheres Risiko auf zu versterben (Tabelle 4-32).

Der Einfluss einer Krankheitsprogression auf das Gesamtüberleben wird auch anhand der entsprechenden Simon & Makuch-Kurven deutlich (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6).

Subjects at risk

Not progressed	279	243	185	149	80	40	14	1
Progressed	0	28	65	81	70	36	10	0

Abbildung 4-5: Simon & Makuch Kurve für progrediente vs. nicht progrediente Patienten (Osimertinib-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Bericht zur Assoziationsanalyse (28)

Subjects at risk								
Not progressed	140	93	46	21	12	5	1	0
Progressed	0	28	64	79	52	25	6	0

Abbildung 4-6: Simon & Makuch Kurve für progrediente vs. nicht progrediente Patienten (Osimertinib-Arm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Bericht zur Assoziationsanalyse (28)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Zeit bis zur ersten Folgetherapie** TFST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod (Erhebung durch den Prüfarzt). Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. TFST wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
BICR: Blinded Independent Central Review; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Die Erhebung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie kann unverzerrt und objektiv durchgeführt werden. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung Zeit bis zur ersten Folgetherapie sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-

Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Da die Cross-Over-Patienten eine Folgetherapie ohne Wartezeit beginnen konnten, wurde die Zeit bis zur ersten Folgetherapie im Osimertinib-Arm unterschätzt. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse überschätzt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie als *hoch* eingestuft (14-18, 20).

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
TFST AURA3	279	131 (47,0)	16,92 (13,80; 18,69)	140	117 (83,6)	5,72 (5,09; 6,77)	0,24 (0,19; 0,32)	<0,001

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; vs.: Versus

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3; DCO2 (16) und Nachberechnungen (120)

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie erfolgte zum Datenschnitt vom 02.09.2016. Konsistent zum progressionsfreien Überleben war die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unter Osimertinib ebenfalls statistisch signifikant länger im Vergleich zu einer Chemotherapie. 131 (47,0%) Patienten des Osimertinib-Arms erhielten eine erste Folgetherapie gegenüber 117 (83,6%) Patienten des Chemotherapie-Arms. Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Folgetherapie betrug 16,92 Monate im Osimertinib-Arm und im Chemotherapie-Arm 5,72 Monate (HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); p<0,001) (Tabelle 4-30). Für Osimertinib konnte diese Analyse somit ein um 76% statistisch signifikant reduzierten Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten gezeigt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen den Vorteil von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie bezüglich der Zeit bis zur ersten Folgetherapie.

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten, für die nicht bekannt ist, ob sie verstorben sind oder ob eine Folgetherapie begonnen wurde, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt ohne Ereignis zensiert.
Quelle: Studienbericht AURA3-Studie, DCO2 (16)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum zweiten Progress – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum zweiten Progress

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Zeit bis zum zweiten Progress** PFS2 war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder symptomatisch) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde (Erhebung durch den Prüfarzt). Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. PFS2 wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
BICR: Blinded Independent Central Review; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress 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
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 war der Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress definiert als die Zeit von der Randomisierung (entspricht Behandlungsbeginn) bis zum zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder symptomatisch) oder zum Tod jeglicher Ursache, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet durch den Prüfarzt. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Zeit bis

zum zweiten Progress sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse unterschätzt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zum zweiten Progress als *hoch* eingestuft (15-18, 20).

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
PFS2 AURA3	279	120 (43,0)	13,24 (12,35; 15,64)	140	62 (44,3)	14,19 (11,83; 16,59)	1,07 (0,79; 1,46)	0,683

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib
DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; vs.: Versus
Datenschnitt DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)
Quelle: Studienbericht AURA3; DCO2 (16) und Nachberechnungen (120)

Die Zeit bis zum zweiten Progress wurde zum Datenschnitt vom 02.09.2016 ausgewertet. Die mediane Zeit bis zum zweiten Progress war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug im Osimertinib-Arm 13,24 Monate und im Chemotherapie-Arm 14,19 Monate (HR (95%-KI): 1,07 (0,79; 1,46); p=0,683) (Tabelle 4-30).

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum zweiten Progress aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten, die keine zweites Progressionsereignis hatten oder zum Zeitpunkt der Analyse verstorben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt ohne Ereignis zensiert.
Quelle: Studienbericht AURA3-Studie, DCO2 (16)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zur zweiten Folgetherapie – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Zeit bis zur zweiten Folgetherapie** TSST war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod (Erhebung durch den Prüfarzt). Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. TSST wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
BICR: Blinded Independent Central Review; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Die Erhebung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie kann unverzerrt und objektiv durchgeführt werden. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-

Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse unterschätzt.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur zweiten Folgetherapie als *hoch* eingestuft (15-18, 20).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
TSST AURA3	279	95 (34,1)	NC (17,18; NC)	140	50 (35,7)	18,86 (16,59; NC)	0,81 (0,58; 1,15)	0,244

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; vs.: Versus

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3; DCO2 (16) und Nachberechnungen (120);

Die mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurde im Osimertinib-Arm bislang nicht erreicht. Unter der zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) wurde eine mediane Zeit bis zur zweiten Folgetherapie von 18,86 Monaten erreicht (Tabelle 4-41). Zu dem Datenschnitt vom 02.09.2016 wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (HR (95%-KI): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244).

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten, für die nicht bekannt ist, ob sie verstorben sind oder ob eine Folgetherapie begonnen wurde, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt ohne Ereignis zensiert.

Quelle: Studienbericht AURA3-Studie, DCO2 (16)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum Therapieabbruch – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Therapieabbruch

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Zeit bis zum Therapieabbruch** TDT war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Wesentliche Gründe für den Therapieabbruch: • Patientenentscheidung • Unerwünschtes Ereignis • Radiologischer oder symptomatischer Progress • Lost-to-follow-up • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. TDT wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt und mittels Cox-Proportional-Hazards-Model (post-hoc) statistisch ausgewertet.
BICR: Blinded Independent Central Review; TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch 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
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum Therapieabbruch dokumentiert die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Die Erhebung der Zeit zum Therapieabbruch kann unverzerrt und objektiv durchgeführt werden. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Zeit bis zum Therapieabbruch sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Zeit bis zur zweiten Folgetherapie als *niedrig* eingestuft (15-18, 20).

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	N	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**N**	**n (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
TDT AURA3	279	153 (54,8)	13,80 (12,35; 15,67)	140	131 (93,6)	3,75 (3,48; 4,40)	0,21 (0,17; 0,27)	<0,001

a: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch; vs.: Versus

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3; DCO2 (16) und Nachberechnungen (120)

Die Zeit bis zum Therapieabbruch war unter Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie länger. Für 54,8% der Patienten des Osimertinib-Arms gegenüber 93,6% der Patienten des Chemotherapie-Arms wurde ein Therapieabbruch berichtet (Tabelle 4-44). Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch betrug 13,80 Monate im Osimertinib-Arm und im Chemotherapie-Arm 3,75 Monate, diese zeitliche Verzögerung war statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); p<0,001).

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patienten, für die nicht bekannt ist, ob sie verstorben sind oder die Therapie abgebrochen haben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt ohne Ereignis zensiert.

Quelle: Studienbericht AURA3-Studie, DCO2 (16)

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen oder indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Objektive Ansprechrate – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Objektive Ansprechrate** ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem PR oder CR (d.h. BOR von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie, basierend auf den RECIST-Kriterien (Erhebung durch den Prüfarzt). Mittels einer Sensitivitätsanalyse der Erhebung des ORR durch ein BICR basierend auf den RECIST-Kriterien wurde eine mögliche Verzerrung bei der Datenerfassung überprüft. Die Analyse basierte auf dem Full Analysis-Set. Die Analyse bezogen auf ZNS-Metastasen basierte auf dem ZNS- Full Analysis-Set. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, Log-binomial- bzw. Binomial-Models (post-hoc).
BICR: Blinded Independent Central Review; BOR: Best objective response; CR: Vollständiges Ansprechen; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentralnervensystem	

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate 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
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 war der Endpunkt objektive Ansprechrate definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem PR oder CR (d.h. BOR von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch das verblindete unabhängige BICR gemäß RECIST-Kriterien (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der objektiven Ansprechrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes objektive Ansprechrate als *niedrig* eingestuft (14-18, 20).

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**		**Chemo-therapie**		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	N	**n[a] (%)**	**N**	**n[a] (%)**	**OR (95%-KI)[b]**	**RR (95%-KI)[b]**	**RD (95%-KI)[b]**
					p-Wert		
ORR AURA3	279	197 (70,6)	140	44 (31,4)	5,24 (3,40; 8,20)	2,25 (1,77; 2,95)	39,2 (29,6; 48,2)
					<0,001		
Intrakranielle Wirksamkeit							
ORR AURA3	75	30 (40,0)	41	7 (17,1)	3,24 (1,33; 8,81)	n.b.	n.b.
					0,014		

a: Ansprechen musste nicht bestätigt werden.

b: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; n.b.: Nicht berichtet; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZNS: Zentralnervensystem

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120); ZNS-Metastasen Report, DCO1 (14)

Die objektive Ansprechrate wurde zum Datenschnitt vom 15.04.2016 ausgewertet. Zu diesem Datenschnitt war die objektive Ansprechrate unter der Osimertinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie signifikant größer. Zum DCO1 wurde unter Osimertinib bei 70,6% der

Patienten und unter Chemotherapie bei 31,4% der Patienten ein objektives Ansprechen erreicht (Tabelle 4-47). Die Odds Ratio von 5,24 zeigt hierbei, dass die Chance auf ein Ansprechen unter Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie mindestens fünfmal so hoch war (OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); p<0,001). In der Gesamtschau entspricht dies somit einer statistisch signifikanten Verbesserung des Tumoransprechens um etwa 39 Prozentpunkte zugunsten von Osimertinib. Konsistent dazu wurde auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate der ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); p=0,014).

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**		**Chemo-therapie**		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	N	**n[a] (%)**	**N**	**n[a] (%)**	**OR (95%-KI) p-Wert[b]**	**RR (95%-KI) p-Wert[b]**	**RD (95%-KI) p-Wert[b]**
ORR AURA3	279	181 (64,9)	140	48 (34,3)	3,54 (2,32; 5,46)	1,89 (1,50, 2,46)	30,6 (20,7; 40,0)
					<0,001		

a: Ansprechen musste nicht bestätigt werden.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120)

Um eine möglichen Verzerrung bei der Datenerfassung durch den Prüfarzt zu überprüfen, wurde für die objektive Ansprechrate eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der das Ansprechen basierend auf den RECIST-Kriterien durch ein BICR erhoben wurde. Die in der Primäranalyse nachgewiesene statistisch signifikante Verbesserung der objektiven Ansprechrate unter Osimertinib wurde durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (Tabelle 4-48).

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Krankheitskontrollrate – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitskontrollrate

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Krankheitskontrollrate** DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder SD vor jeglicher Evidenz einer Progression über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen, basierend auf den RECIST-Kriterien (Erhebung durch den Prüfarzt). Mittels einer Sensitivitätsanalyse der Erhebung des DCR durch ein BICR basierend auf den RECIST-Kriterien wurde eine mögliche Verzerrung bei der Datenerfassung überprüft. Die Analyse der DCR basierte auf dem Full Analysis-Set. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, Log-binomial- bzw. Binomial-Models (post-hoc).
BICR: Blinded Independent Central Review; BOR: Best objective response; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabiler Krankheitszustand	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 war der Endpunkt Krankheitskontrollrate definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder SD vor jeglicher Evidenz einer Progression über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet durch den Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch das verblindete unabhängige BICR gemäß RECIST-Kriterien (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Krankheitskontrollrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Krankheitskontrollrate als *niedrig* eingestuft (15-18, 20).

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Osimertinib**		**Chemo-therapie**		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR (95%-KI)[a]**	**RR (95%-KI)[a]**	**RD (95%-KI)[a]**
					p-Wert		
DCR AURA3	279	260 (93,2)	140	104 (74,3)	4,74 (2,63; 8,79)	1,25 (1,14; 1,40)	18,9 (11,4; 27,0)
					<0,001		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; n.b.: Nicht berichtet; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120)

Die Krankheitskontrollrate wurde zum Datenschnitt vom 15.04.2016 ausgewertet. Zu diesem Datenschnitt war die Krankheitskontrollrate unter der Osimertinib-Therapie gegenüber der Chemotherapie signifikant größer. Unter Osimertinib wurde bei 93,2% der Patienten und unter Chemotherapie bei 74,3% der Patienten eine Krankheitskontrolle erreicht (Tabelle 4-51). Die Differenz dieser Raten war mit einem Odds Ratio von 4,74 statistisch signifikant zugunsten des Osimertinib-Arms (OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); p<0,001). In

der Gesamtschau entspricht dies somit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitskontrollrate um etwa 19 Prozentpunkte zugunsten von Osimertinib.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (BICR) für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Osimertinib**		**Chemo-therapie**		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR (95%-KI) p-Wert[a]**	**RR (95%-KI) p-Wert[a]**	**RD (95%-KI) p-Wert[a]**
DCR AURA3	279	256 (91,8)	140	102 (72,9)	4,15 (2,37; 7,40)	1,26 (1,14; 1,42)	18,9 (11,1; 27,2)
					<0,001		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; KI: Konfidenzintervall, N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (120)

Um eine möglichen Verzerrung bei der Datenerfassung durch den Prüfarzt zu überprüfen, wurde für die Krankheitskontrollrate eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der das Ansprechen basierend auf den RECIST-Kriterien durch ein BICR erhoben wurde. Die in der Primäranalyse nachgewiesene statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitskontrollrate unter Osimertinib wurde zu beiden Datenschnitten durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-52).

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik

Studie	Operationalisierung
AURA3	**EORTC QLQ-LC13** Ergebnisse zu folgenden Symptomen werden berichtet: • Dysphagie • Dyspnoe • Haarausfall • Hämoptyse • Husten • Periphere Neuropathie • Schmerzen im Arm oder in der Schulter • Schmerzen in anderen Körperteilen • Schmerzen in der Brust • Schmerzmedikation • Wunder Mund **EORTC QLQ-C30** Ergebnisse zu folgenden Symptomen werden berichtet: Symptomskalen: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen Einzelsymptome: • Appetitverlust • Diarrhö • Dyspnoe • Finanzielle Schwierigkeiten • Schlaflosigkeit • Verstopfung Für den Endpunkt Symptomatik wurden folgende statistische Auswertungen (post-hoc) durchgeführt: a) Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn im zeitlichen Verlauf (MMRM-Model) b) Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Cox-Proportional-Hazards-Model) c) Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (logistisches Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model)

Studie	Operationalisierung
EORTC: European Organisation of Research and Treatment of Cancer; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptome 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
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 wurde der Endpunkt Symptomatik anhand der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Bis zur Woche 24 hatten bereits 44 der 140 Patienten (31%) auf den Osimertinib-Arm gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der Symptomatik bis zu diesem Zeitpunkt im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Die Rücklaufquote der beiden Fragebögen, die in die Analyse bis zur Woche 24 eingegangen sind, war in beiden Behandlungsarmen hoch und lag im Osimertinib-Arm durchschnittlich über 80% und im Chemotherapie-Arm über 71%, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

Aufgrund der Kenntnis der Patienten über deren Intervention kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, sodass in der Gesamtschau das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Symptomatik als *hoch* eingestuft wird (15-18, 20).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	**Zeitpunkt**	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
		n[a]/ N	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Verän-derung MW, SE**	**n[a]/ N**	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Verän-derung MW, SE**	**MWD zur Baseline (95%-KI)[b]**	**p-Wert[c]**
EORTC QLQ-LC13									
Dysphagie	bis Woche 24	228/ 279	5,0 13,44	1,02 0,65	113/ 140	3,2 11,76	5,28 0,96	-4,25 (-6,54; -1,97)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	5,0 13,44	NC	112/ 140	3,3 11,80	NC	NC (NC; NC)	NC
Dyspnoe	bis Woche 24	228/ 279	22,8 21,64	-5,90 0,78	113/ 140	26,0 22,84	1,45 1,13	-7,36 (-10,05; -4,67)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	22,8 21,64	-4,54 0,81	112/ 140	26,2 22,81	NC	NC (NC; NC)	NC
Haar-ausfall	bis Woche 24	228/ 279	6,4 15,25	-1,58 0,64	113/ 140	7,7 18,90	2,68 0,94	-4,26 (-6,50; -2,02)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	6,4 15,25	-1,29 0,69	112/ 140	7,7 18,97	NC	NC (NC; NC)	NC
Hämoptyse	bis Woche 24	228/ 279	3,1 10,15	-2,15 0,25	113/ 140	3,8 15,27	-0,94 0,37	-1,21 (-2,09; -0,33)	0,007
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	3,1 10,15	NC	112/ 140	3,9 15,33	NC	NC (NC; NC)	NC
Husten	bis Woche 24	228/ 279	31,4 29,04	-12,23 0,96	113/ 140	36,3 30,07	-6,13 1,40	-6,10 (-9,43; -2,77)	<0,001
	bis Therapieab-bruch	228/ 279	31,4 29,04	-11,52 1,00	112/ 140	36,6 30,00	NC	NC (NC; NC)	NC

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	MWD zur Baseline (95%-KI)[b]	p-Wert[c]
Periphere Neuro-pathie	bis Woche 24	228/ 279	8,9 16,66	-0,38 0,80	113/ 140	13,0 22,46	2,42 1,17	-2,80 (-5,59; -0,02)	0,049
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	8,9 16,66	1,19 0,85	112/ 140	13,1 22,53	NC	NC (NC; NC)	NC
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	bis Woche 24	228/ 279	15,9 22,22	-5,15 0,85	113/ 140	20,4 26,52	-1,04 1,24	-4,12 (-7,08; -1,15)	0,007
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	15,9 22,22	-1,82 0,91	112/ 140	20,5 26,56	NC	NC	NC
Schmerzen in anderen Körper-teilen	bis Woche 24	228/ 279	21,5 25,25	-5,43 0,94	113/ 140	26,5 27,52	-0,79 1,38	-4,64 (-7,93; -1,35)	0,006
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	21,5 25,25	-2,43 1,03	112/ 140	26,8 27,52	NC	NC (NC; NC)	NC
Schmerzen in der Brust	bis Woche 24	228/ 279	15,5 23,07	-5,30 0,79	113/ 140	20,1 25,02	0,47 1,16	-5,77 (-8,53; -3,01)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	15,5 23,07	-3,68 0,85	112/ 140	20,2 25,06	NC	NC (NC; NC)	NC
Schmerz-medikation	bis Woche 24	74/ 279	55,4 24,22	6,01 2,00	41/ 140	56,9 28,13	3,65 2,65	2,35 (-4,21; 8,92)	0,479
	bis Therapie-abbruch	75/ 279/	56,0 24,60	2,35 2,09	40/ 140	55,8 27,62	3,42 3,50	-1,07 (-9,10; 6,97)	0,793
Wunder Mund	bis Woche 24	228/ 279	3,9 12,48	3,57 0,78	113/ 140	7,4 14,59	6,57 1,15	-3,00 (-5,75; -0,25)	0,032
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	3,9 12,48	4,39 0,84	112/ 140	7,4 14,64	NC	NC (NC; NC)	NC
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen									
Fatigue	bis Woche 24	239/ 279	30,1 24,77	-5,74 1,12	97/ 140	33,6 25,36	4,75 1,78	-10,49 (-14,62; -6,36)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	30,1 24,77	-3,50 1,19	85/ 140	32,3 25,00	NC	NC (NC; NC)	NC

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	MWD zur Baseline (95%-KI)[b]	p-Wert[c]
Übelkeit und Erbrechen	bis Woche 24	239/ 279	6,7 13,90	-2,04 0,65	97/ 140	7,6 13,61	3,50 1,04	-5,54 (-7,96; -3,12)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	6,7 13,90	-0,96 0,70	85/ 140	7,6 13,74	NC	NC (NC; NC)	NC
Schmerzen	bis Woche 24	239/ 279	24,2 26,80	-7,84 1,07	97/ 140	25,8 27,11	-1,98 1,70	-5,85 (-9,80; -1,91)	0,004
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	24,2 26,80	-4,56 1,19	85/ 140	24,3 26,55	NC	NC (NC; NC)	NC
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome									
Appetit-verlust	bis Woche 24	239/ 279	20,9 27,83	-5,47 1,26	97/ 140	24,1 30,33	2,76 2,00	-8,23 (-12,88; -3,59)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	20,9 27,83	-4,93 1,37	85/ 140	22,7 30,08	NC	NC (NC; NC)	NC
Diarrhö	bis Woche 24	239/ 279	9,2 16,98	4,55 0,88	97/ 140	11,0 18,46	-3,52 1,39	8,07 (4,83; 11,30)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	9,2 16,98	3,25 0,99	85/ 140	10,2 17,83	NC	NC (NC; NC)	NC
Dyspnoe	bis Woche 24	239/ 279	25,2 28,17	-8,00 1,10	97/ 140	24,7 23,71	-1,20 1,74	-6,79 (-10,83; -2,75)	0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	25,2 28,17	-7,89 1,18	85/ 140	23,5 23,47	NC	NC (NC; NC)	NC
Finanzielle Schwierig-keiten	bis Woche 24	239/ 279	13,1 23,77	-3,22 1,05	97/ 140	17,5 27,26	-0,04 1,66	-3,17 (-7,03; 0,69)	0,107
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	13,1 23,77	0,40 1,13	85/ 140	16,9 27,03	NC	NC (NC; NC)	NC
Schlaflosig keit	bis Woche 24	239/ 279	28,7 29,97	-9,89 1,13	97/ 140	25,1 28,07	-2,31 1,80	-7,59 (-11,77; -3,40)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	28,7 29,97	-7,49 1,23	85/ 140	25,1 27,17	NC	NC (NC; NC)	NC

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	MWD zur Baseline (95%-KI)[b]	p-Wert[c]
Verstop-fung	bis Woche 24	239/ 279	13,9 23,68	-3,91 1,02	97/ 140	18,9 27,18	1,88 1,62	-5,79 (-9,55; -2,03)	0,003
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	13,9 23,68	-2,58 1,14	85/ 140	19,2 27,88	NC	NC (NC; NC)	NC

Erhebungszeitpunkte mit weniger als zehn Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

a: Anzahl der Patienten, die sowohl einen Baseline-Score als auch mindestens einen Score im weiteren Studienverlauf aufwiesen.

b: MWD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Model mit Patient, Behandlung, Visite, Behandlungs-Visiten-Interaktion als erklärende Variablen und Baseline-Symptomscore und Baseline-Symptomscore-Visiten-Interaktion als Kovariablen.

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenz-intervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121)

Die Symptomatik wurde in der AURA3-Studie anhand des EORTC QLQ-LC13 sowie anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Differenz zur Baseline ermittelt und schließlich die durchschnittliche Differenz über alle Zeitpunkte hinweg durch das MMRM geschätzt. Die Ergebnisse wurden als Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline dargestellt. Hierbei wurde der durchschnittliche Punktwert sämtlicher Erhebungszeitpunkte bis Woche 24 beziehungsweise bis zum Therapie-abbruch zu Grunde gelegt.

Veränderung der Symptomatik bis Woche 24

Für den EORTC QLQ-LC13 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib.

Für die Symptome *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *periphere Neuropathie* sowie *Schmerzen in der Brust* konnte im Osimertinib-Arm bis Woche 24 eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zur Baseline beobachtet werden (negatives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Im Gegensatz dazu wurde im Chemotherapie-Arm eine Verschlechterung dieser Symptome in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 festgestellt werden, was durch einen Anstieg des Symptomscores gekennzeichnet ist (positives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Dementsprechend war die Differenz der mittleren Veränderung

zur Baseline für die Symptome *Dyspnoe* (MWD (95%-KI): -7,36 (-10,05; -4,67); p<0,001), *Haarausfall* (MWD (95%-KI): -4,26 (-6,50; -2,02); p<0,001), *periphere Neuropathie* (MWD (95%-KI): -2,80 (-5,59; -0,02); p=0,049), sowie *Schmerzen in der Brust* (MWD (95%-KI): -5,77 (-8,53; -3,01); p<0,001) statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib.

Die Symptome *Hämoptyse* (MWD (95%-KI): -1,21 (-2,09; -0,33); p=0,007), *Husten* (MWD (95%-KI): -6,10 (-9,43; -2,77); p<0,001), *Schmerzen im Arm oder in der Schulter* (MWD (95%-KI): -4,12 (-7,08; -1,15); p=0,007) und *Schmerzen in anderen Körperteilen* (MWD (95%-KI): -4,64 (-7,93; -1,35); p=0,006) besserten sich in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 in beiden Studienarmen. Die Analyse der Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline zeigte, dass die Verringerung des mittleren Punktescores zur Baseline im Osimertinib-Arm größer war als im Chemotherapie-Arm und damit eine stärkere Verbesserung der Symptome im Studienverlauf erreicht wurde.

Für die Symptome *Dysphagie* (MWD (95%-KI): -4,25 (-6,54; -1,97); p<0,001) und *wunder Mund* (MWD (95%-KI): -3,00 (-5,75; -0,25); p=0,032) wurde sowohl im Osimertinib- als auch im Chemotherapie-Arm eine Verschlechterung in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 festgestellt. Die Studienteilnehmer des Osimertinib-Arms zeigten für beide Symptome einen statistisch signifikant geringeren Anstieg des mittleren Punktescores im Behandlungsverlauf und damit eine geringere Verschlechterung als die Patienten, die eine Chemotherapie erhielten.

Die *Schmerzmedikation* steigerte sich im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline. Hier bestand keine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zu Baseline.

Auch für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib.

In den Symptomskalen *Fatigue* (MWD (95%-KI): -10,49 (-14,62; -6,36); p<0,001), *Übelkeit und Erbrechen* (MWD (95%-KI): -5,54 (-7,96; -3,12); p<0,001), sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* (MWD (95%-KI): -8,23 (-12,88; -3,59); p<0,001) und *Verstopfung* (MWD (95%-KI): -5,79 (-9,55; -2,03); p=0,003) wurde für Patienten, die Osimertinib erhielten, eine Senkung des mittleren Punktescores und damit eine Verbesserung zur Baseline beobachtet, während sich diese Symptome bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten im Studienverlauf verschlechterten, gekennzeichnet durch einen Anstieg des mittleren Punktwerts.

Eine Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zur Baseline, die in beiden Behandlungsarmen auftrat, konnte für die Symptomskala *Schmerzen* (MWD (95%-KI): -5,85 (-9,80; -1,91) p=0,004), sowie für die Einzelsymptome *Dyspnoe* (MWD (95%-KI): -6,79 (-10,83; -2,75); p=0,001) und *Schlaflosigkeit* (MWD (95%-KI): -7,59 (-11,77; -3,40); p<0,001) beobachtet werden. Auch hier zeigte sich jedoch, dass Studienteilnehmer des Osimertinib-Arms in größerem Ausmaß von der Therapie profitierten als Patienten des Chemotherapie-Arms, da eine stärkere Reduktion des mittleren Punkwerts bis Woche 24 im

Vergleich zur Baseline gemessen wurde, was sich in der statistisch signifikanten Differenz der mittleren Veränderung für diese Symptome äußerte.

Einzig für das Symptom *Diarrhö* (MWD (95%-KI): 8,07 (4,83; 11,30); p<0,001) wurde für Patienten des Osimertinib-Arms eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline festgestellt, während sich dieses Symptom bei Patienten des Chemotherapie-Arms verbesserte.

Finanzielle Schwierigkeiten wurden im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline etwas verbessert. Hier bestand keine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zu Baseline.

Veränderung der Symptomatik bis Therapieabbruch

Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können.

Die *Schmerzmedikation* steigerte sich bis zum Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zur Baseline, wenn auch für Studienteilnehmer des Osimertinib-Arms in geringerem Ausmaß. Es bestand keine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	HR (95%-KI)[c]	p-Wert
EORTC QLQ-LC13									
Dysphagie	bis Woche 24	229/ 279	4,5 11,85	68 (29,7)	116/ 140	3,4 11,94	61 (52,6)	0,39 (0,28; 0,55)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	229/ 279	4,5 11,85	84 (36,7)	116/ 140	3,4 11,94	55 (47,4)	0,43 (0,30; 0,61)	<0,001
Dyspnoe	bis Woche 24	228/ 279	22,1 20,49	104 (45,6)	114/ 140	25,3 21,34	80 (70,2)	0,43 (0,32; 0,58)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	228/ 279	22,1 20,49	118 (51,8)	114/ 140	25,3 21,34	73 (64,0)	0,45 (0,34; 0,62)	<0,001

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	HR (95%-KI)[c]	p-Wert
Haar-ausfall	bis Woche 24	229/ 279	6,3 14,46	51 (22,3)	114/ 140	6,1 14,41	47 (41,2)	0,43 (0,29; 0,64)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	229/ 279	6,3 14,46	62 (27,1)	114/ 140	6,1 14,41	39 (34,2)	0,47 (0,31; 0,71)	<0,001
Hämoptyse	bis Woche 24	230/ 279	3,0 10,11	27 (11,7)	114/ 140	2,0 8,04	26 (22,8)	0,44 (0,25; 0,75)	0,003
	bis Therapie-abbruch	230/ 279	3,0 10,11	29 (12,6)	114/ 140	2,0 8,04	17 (14,9)	0,57 (0,31; 1,07)	0,080
Husten	bis Woche 24	215/ 279	26,4 23,41	85 (39,5)	106/ 140	29,9 23,43	49 (46,2)	0,73 (0,52; 1,05)	0,085
	bis Therapie-abbruch	215/ 279	26,4 23,41	94 (43,7)	106/ 140	29,9 23,43	46 (43,4)	0,75 (0,53; 1,08)	0,117
Periphere Neuro-pathie	bis Woche 24	229/ 279	8,6 15,58	98 (42,8)	113/ 140	10,6 17,40	52 (46,0)	0,80 (0,58; 1,13)	0,204
	bis Therapie-abbruch	229/ 279	8,6 15,58	110 (48,0)	113/ 140	10,6 17,40	45 (39,8)	0,85 (0,60; 1,22)	0,379
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	bis Woche 24	227/ 279	14,7 20,07	84 (37,0)	112/ 140	18,2 23,20	46 (41,1)	0,77 (0,54; 1,11)	0,160
	bis Therapie-abbruch	227/ 279	14,7 20,07	96 (42,3)	112/ 140	18,2 23,20	40 (35,7)	0,84 (0,58; 1,23)	0,370
Schmerzen in anderen Körper-teilen	bis Woche 24	225/ 279	19,7 22,54	98 (43,6)	110/ 140	23,3 22,82	60 (54,5)	0,66 (0,48; 0,92)	0,013
	bis Therapie-abbruch	225/ 279	19,7 22,54	113 (50,2)	110/ 140	23,3 22,82	54 (49,1)	0,70 (0,50; 0,98)	0,035
Schmerzen in der Brust	bis Woche 24	226/ 279	13,9 20,23	81 (35,8)	113/ 140	18,3 21,36	64 (56,6)	0,48 (0,34; 0,67)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	226/ 279	13,9 20,23	90 (39,8)	113/ 140	18,3 21,36	54 (47,8)	0,53 (0,38; 0,75)	<0,001

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	HR (95%-KI)[c]	p-Wert
Schmerz-medikation	bis Woche 24	72/ 279	49,5 17,69	33 (45,8)	40/ 140	47,5 19,81	19 (47,5)	1,08 (0,62; 1,94)	0,778
	bis Therapie-abbruch	72/ 279	49,5 17,69	33 (45,8)	40/ 140	47,5 19,81	16 (40,0)	1,12 (0,62; 2,09)	0,714
Wunder Mund	bis Woche 24	229/ 279	3,5 10,70	113 (49,3)	116/ 140	7,5 14,64	61 (52,6)	0,75 (0,55; 1,04)	0,081
	bis Therapie-abbruch	229/ 279	3,5 10,70	122 (53,3)	116/ 140	7,5 14,64	54 (46,6)	0,79 (0,57; 1,10)	0,155
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen									
Fatigue	bis Woche 24	242/ 279	29,2 23,24	116 (47,9)	110/ 140	33,2 23,58	58 (52,7)	0,71 (0,52; 0,99)	0,043
	bis Therapie-abbruch	242/ 279	29,2 23,24	121 (50,0)	110/ 140	33,2 23,58	44 (40,0)	0,70 (0,50; 1,00)	0,049
Übelkeit und Erbrechen	bis Woche 24	246/ 279	6,7 14,01	70 (28,5)	116/ 140	9,1 16,06	54 (46,6)	0,45 (0,32; 0,65)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	246/ 279	6,7 14,01	73 (29,7)	116/ 140	9,1 16,06	44 (37,9)	0,35 (0,24; 0,52)	<0,001
Schmerzen	bis Woche 24	239/ 279	22,2 23,60	90 (37,7)	111/ 140	25,5 24,60	45 (40,5)	0,79 (0,56; 1,14)	0,207
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	22,2 23,60	104 (43,5)	111/ 140	25,5 24,60	32 (28,8)	0,90 (0,61; 1,36)	0,609
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome									
Appetit-verlust	bis Woche 24	237/ 279	18,4 24,02	76 (32,1)	107/ 140	20,9 24,45	51 (47,7)	0,53 (0,37; 0,77)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	237/ 279	18,4 24,02	84 (35,4)	107/ 140	20,9 24,45	41 (38,3)	0,50 (0,34; 0,74)	<0,001

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	HR (95%-KI)[c]	p-Wert
Diarrhö	bis Woche 24	245/ 279	8,8 15,93	114 (46,5)	116/ 140	10,3 18,34	25 (21,6)	2,47 (1,62; 3,92)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	245/ 279	8,8 15,93	126 (51,4)	116/ 140	10,3 18,34	12 (10,3)	3,77 (2,17; 7,19)	<0,001
Dyspnoe	bis Woche 24	233/ 279	21,2 22,32	63 (27,0)	112/ 140	25,0 22,15	41 (36,6)	0,58 (0,39; 0,87)	0,009
	bis Therapie-abbruch	233/ 279	21,2 22,32	65 (27,9)	112/ 140	25,0 22,15	25 (22,3)	0,63 (0,40; 1,02)	0,060
Finanzielle Schwierig-keiten	bis Woche 24	240/ 279	10,6 19,28	53 (22,1)	112/ 140	15,5 22,78	34 (30,4)	0,61 (0,40; 0,95)	0,029
	bis Therapie-abbruch	240/ 279	10,6 19,28	58 (24,2)	112/ 140	15,5 22,78	19 (17,0)	0,71 (0,43; 1,23)	0,217
Schlaf-losigkeit	bis Woche 24	231/ 279	24,0 24,55	66 (28,6)	109/ 140	22,3 23,59	41 (37,6)	0,57 (0,39; 0,86)	0,007
	bis Therapie-abbruch	231/ 279	24,0 24,55	82 (35,5)	109/ 140	22,3 23,59	28 (25,7)	0,68 (0,45; 1,07)	0,096
Verstop-fung	bis Woche 24	238/ 279	11,2 18,00	66 (27,7)	111/ 140	15,3 21,92	44 (39,6)	0,52 (0,35; 0,76)	0,001
	bis Therapie-abbruch	238/ 279	11,2 18,00	71 (29,8)	111/ 140	15,3 21,92	30 (27,0)	0,54 (0,36; 0,85)	0,008

a: Anzahl der Patienten, die zu Studienbeginn einen Score von ≤90 aufwiesen.

B: Prozentsätze basieren auf n. Verschlechterung der Symptomatik um mindestens zehn Punkte

c: Die Hazard Ratio beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model.

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SD: Standardabweichung; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121)

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik um mindestens zehn Punkte, was der wissenschaftlich anerkannten MID entspricht (94), wurde in der AURA3-Studie anhand des EORTC QLQ-LC13 und anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen. Auch für diese Analyse wurde sowohl der Zeitraum bis Woche 24 als auch die Zeit bis zum Abbruch der randomisierten Therapie in getrennten Analysen berücksichtigt, um den Einfluss des Cross-Overs aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm bewerten zu können.

Zeit bis zur Verschlechterung bis Woche 24

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 zeigte sich in den Symptomen *Dysphagie* (HR (95%-KI): 0,39 (0,28; 0,55); p<0,001), *Dyspnoe* (HR (95%-KI): 0,43 (0,32; 0,58); p<0,001), *Haarausfall* (HR (95%-KI): 0,43 (0,29; 0,64); p<0,001), *Hämoptyse* (HR (95%-KI): 0,44 (0,25; 0,75); p=0,003), *Schmerzen in anderen Körperteilen* (HR (95%-KI): 0,66 (0,48; 0,92); p=0,013) und *Schmerzen in der Brust* (HR (95%-KI): 0,48 (0,34; 0,67); p<0,001) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. Eine Verschlechterung dieser Symptome um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten unter Chemotherapie deutlich häufiger auf, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Chemotherapie-Arm zudem statistisch signifikant früher eintrat.

Die Ergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergaben für die Symptomskalen *Fatigue* (HR (95%-KI): 0,71 (0,52; 0,99); p=0,043) und *Übelkeit und Erbrechen* (HR (95%-KI): 0,45 (0,32; 0,65); p<0,001) sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* (HR (95%-KI): 0,53 (0,37; 0,77); p<0,001), *Dyspnoe* (HR (95%-KI): 0,58 (0,39; 0,87); p=0,009), *finanzielle Schwierigkeiten* (HR (95%-KI): 0,61 (0,40; 0,95); p=0,029), *Schlaflosigkeit* (HR (95%-KI): 0,57 (0,39; 0,86); p=0,007) und *Verstopfung* (HR (95%-KI): 0,52 (0,35; 0,76); p<0,001) eine statistisch signifikant frühere Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für diejenigen Studienteilnehmer, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Einzig die Verschlechterung des Symptoms *Diarrhö* um mindestens zehn Punkte trat im Osimertinib-Arm statistisch signifikant früher auf als im Chemotherapie-Arm (HR (95%-KI): 2,47 (1,62; 3,92); p<0,001).

Zeit bis zur Verschlechterung bis Therapieabbruch

Legt man als Analysezeitraum die Zeit bis zum Therapieabbruch zugrunde, konnte für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für die Symptome *Dysphagie* (HR (95%-KI): 0,43 (0,30; 0,61); p<0,001), *Dyspnoe* (HR (95%-KI): 0,45 (0,34; 0,62); p<0,001), *Haarausfall* (HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,71); p<0,001), *Schmerzen in anderen Körperteilen* (HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 0,98); p=0,035) sowie *Schmerzen in der Brust* (HR (95%-KI): 0,53 (0,38; 0,75); p<0,001) beobachtet werden. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen des Analysezeitraums bis Woche 24.

Für das Symptom *Hämoptyse* konnte, im Gegensatz zum Analysezeitraum bis Woche 24, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen festgestellt werden.

Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch für die Symptomskalen *Fatigue* (HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 1,00); p=0,049) und *Übelkeit und*

Erbrechen (HR (95%-KI): 0,35 (0,24; 0,52); p<0,001) sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* (HR (95%-KI): 0,50 (0,34; 0,74); p<0,001) und *Verstopfung* (HR (95%-KI): 0,54 (0,36; 0,85); p=0,008) vergleichbar mit den Ergebnissen des Analysezeitraums bis Woche 24. Auch das statistisch signifikant frühere Auftreten des Symptoms *Diarrhö* (HR (95%-KI): 3,77 (2,17; 7,19); p<0,001) im Osimertinib-Arm wurde in beiden Analysezeiträumen beobachtet. Bei den Symptomen *Dyspnoe*, *finanzielle Schwierigkeiten* und *Schlaflosigkeit* waren die Ergebnisse bei vergleichbarer Tendenz zu Gunsten von Osimertinib im Analysezeitraum bis Therapieabbruch, im Gegensatz zum Analysezeitraum bis Woche 24, statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Verbesserungsrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	**Zeitpunkt**	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
		n[a]/ N	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**n (%)**	**n[a]/ N**	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**n (%)**	**OR (95%-KI)[b]**	**RR (95%-KI)[b]**	**RD (95%-KI)[b]**
								p-Wert		
EORTC QLQ-LC13										
Dysphagie	bis Woche 24	31/ 279	36,6 13,21	21 (67,7)	10/ 140	40,0 14,05	4 (40,0)	3,15 (0,74; 14,86)	1,69 (0,89; 4,75)	27,7 (-7,1; 58,4)
								0,121		
	bis Therapie-abbruch	31/ 279	36,6 13,21	21 (67,7)	10/ 140	40,0 14,05	3 (30,0)	4,90 (1,11; 26,70)	2,26 (1,05; 8,15)	37,7 (2,6; 65,5)
								0,035		
Dyspnoe	bis Woche 24	169/ 279	31,0 19,54	90 (53,3)	89/ 140	34,7 20,64	27 (30,3)	2,62 (1,53; 4,56)	1,76 (1,27; 2,54)	22,9 (10,4; 34,7)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	169/ 279	31,0 19,54	97 (57,4)	89/ 140	34,7 20,64	23 (25,8)	3,87 (2,23; 6,90)	2,22 (1,57; 3,34)	31,6 (19,4; 42,8)
								<0,001		
Haar-ausfall	bis Woche 24	40/ 279	38,3 14,22	23 (57,5)	21/ 140	42,9 21,46	8 (38,1)	2,20 (0,76; 6,70)	1,51 (0,87; 3,05)	19,4 (-6,9; 43,6)
								0,148		
	bis Therapie-abbruch	40/ 279	38,3 14,22	24 (60,0)	21/ 140	42,9 21,46	7 (33,3)	3,00 (1,02; 9,50)	1,80 (1,01; 3,89)	26,7 (0,5; 50,0)
								0,046		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
Hämoptyse	bis Woche 24	20/ 279	35,0 7,45	18 (90,0)	9/ 140	48,1 29,40	5 (55,6)	7,20 (1,09; 64,59)	1,62 (1,02; 3,65)	34,4 (1,4; 67,4)
								0,040		
	bis Therapie-abbruch	20/ 279	35,0 7,45	18 (90,0)	9/ 140	48,1 29,40	5 (55,6)	7,20 (1,09; 64,59)	1,62 (1,02; 3,65)	34,4 (1,4; 67,4)
								0,040		
Husten	bis Woche 24	150/ 279	47,8 22,32	95 (63,3)	84/ 140	49,6 23,42	44 (52,4)	1,57 (0,91; 2,70)	1,21 (0,96; 1,56)	11,0 (-2,2; 24,0)
								0,103		
	bis Therapie-abbruch	150/ 279	47,8 22,32	98 (65,3)	84/ 140	49,6 23,42	36 (42,9)	2,51 (1,46; 4,37)	1,52 (1,18; 2,05)	22,5 (9,3; 35,2)
								<0,001		
Periphere Neuropathie	bis Woche 24	57/ 279	36,3 11,41	32 (56,1)	36/ 140	41,7 20,12	12 (33,3)	2,56 (1,09; 6,25)	1,68 (1,05; 3,00)	22,8 (2,2; 41,9)
								0,031		
	bis Therapie-abbruch	57/ 279	36,3 11,41	32 (56,1)	36/ 140	41,7 20,12	10/ (27,8)	3,33 (1,39; 8,45)	2,02 (1,20; 3,87)	28,4 (8,1; 46,7)
								0,007		
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	bis Woche 24	90/ 279	40,4 16,19	53 (58,9)	52/ 140	46,8 21,14	30 (57,7)	1,05 (0,52; 2,10)	1,02 (0,77; 1,39)	1,2 (-15,4; 18,0)
								0,889		
	bis Therapie-abbruch	90/ 279	40,4 16,19	57 (63,3)	52/ 140	46,8 21,14	19 (36,5)	3,00 (1,49; 6,18)	1,73 (1,21; 2,67)	26,8 (9,9; 42,6)
								0,002		
Schmerzen in anderen Körperteilen	bis Woche 24	114/ 279	43,3 18,25	61 (53,5)	69/ 140	45,9 21,47	27 (39,1)	1,79 (0,98; 3,31)	1,37 (0,99; 1,97)	14,4 (-0,05; 28,7)
								0,058		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
	bis Therapie-abbruch	114/ 279	43,3 18,25	66 (57,9)	69/ 140	45,9 21,47	22 (31,9)	2,94 (1,58; 5,58)	1,82 (1,28; 2,74)	26,0 (11,4; 39,7)
								<0,001		
Schmerzen in der Brust	bis Woche 24	84/ 279	42,1 18,01	51 (60,7)	56/ 140	42,3 18,52	28 (50,0)	1,55 (0,78; 3,07)	1,21 (0,90; 1,70)	10,7 (-6,0; 27,2)
								0,211		
	bis Therapie-abbruch	84/ 279	42,1 18,01	52 (61,9)	56/ 140	42,3 18,52	22 (39,9)	2,51 (1,26; 5,08)	1,58 (1,12; 2,35)	22,6 (5,8; 38,5)
								0,008		
Schmerz-medikation	bis Woche 24	83/ 279	57,4 23,46	4 (4,8)	47/ 140	59,6 25,00	4 (8,5)	0,54 (0,12; 2,40)	0,57 (0,14; 2,30)	-3,7 (-14,6; 4,9)
								0,409		
	bis Therapie-abbruch	83/ 279	57,4 23,46	8 (9,6)	47/ 140	59,6 25,00	5 (10,6)	0,90 (0,28; 3,13)	0,91 (0,32; 2,85)	-1,0 (-13,1; 9,4)
								0,856		
Wunder Mund	bis Woche 24	24/ 279	37,5 14,95	13 (54,2)	25/ 140	34,7 6,67	10 (40,0)	1,77 (0,57; 5,64)	1,35 (0,74; 2,61)	14,2 (-13,7; 40,6)
								0,320		
	bis Therapie-abbruch	24/ 279	37,5 14,95	12 (50,0)	25/ 140	34,7 6,67	5 (20,0)	4,00 (1,18; 15,30)	2,50 (1,11; 6,92)	30,0 (3,7; 53,9)
								0,026		
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen										
Fatigue	bis Woche 24	192/ 279	38,9 21,24	104 (54,2)	100/ 140	42,6 24,82	29 (29,0)	2,89 (1,74; 4,90)	1,87 (1,37; 2,67)	25,5 (13,5; 36,1)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	192/ 279	38,9 21,24	106 (55,2)	100/ 140	42,6 24,82	22 (22,0)	4,37 (2,55; 7,73)	2,51 (1,75; 3,83)	33,2 (22,1; 43,5)
								<0,001		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
Übelkeit und Erbrechen	bis Woche 24	60/ 279	27,5 15,29	46 (76,7)	37/ 140	28,4 16,13	16 (40,5)	4,82 (2,02; 12,02)	1,89 (1,30; 3,03)	36,1 (16,5; 54,2)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	60/ 279	27,5 15,29	47 (78,3)	37/ 140	28,4 16,13	13 (35,1)	6,67 (2,75; 17,18)	2,23 (1,49; 3,76)	43,2 (23,8; 60,5)
								<0,001		
Schmerzen	bis Woche 24	151/ 279	39,8 23,25	91 (60,3)	79/ 140	42,2 24,87	35 (44,3)	1,91 (1,10; 3,32)	1,36 (1,05; 1,84)	16,0 (2,4; 29,2)
								0,021		
	bis Therapie-abbruch	151/ 279	39,8 23,25	92 (60,9)	79/ 140	42,2 24,87	28 (35,4)	2,84 (1,63; 5,05)	1,72 (1,27; 2,44)	25,5 (12,1; 38,2)
								<0,001		
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome										
Appetit-verlust	bis Woche 24	108/ 279	48,8 21,58	61 (56,5)	60/ 140	52,2 24,83	19 (31,7)	2,80 (1,46; 5,52)	1,78 (1,22; 2,78)	24,8 (9,3; 39,2)
								0,002		
	bis Therapie-abbruch	108/ 279	48,8 21,58	63 (58,3)	60/ 140	52,2 24,83	16 (26,7)	3,85 (1,97; 7,83)	2,19 (1,45; 3,59)	31,7 (16,5; 45,5)
								<0,001		
Diarrhö	bis Woche 24	62/ 279	36,6 11,63	23 (37,1)	31/ 140	38,7 12,46	19 (61,3)	0,37 (0,15; 0,89)	0,61 (0,39; 0,94)	-24,2 (-44,1: -2,8)
								0,027		
	bis Therapie-abbruch	62/ 279	36,6 11,63	30 (48,4)	31/ 140	38,7 12,46	15 (48,4)	1,00 (0,42; 2,38)	1,00 (0,65; 1,63)	0,0 (-21,3; 21,2)
								1,000		
Dyspnoe	bis Woche 24	136/ 279	45,8 21,83	60 (44,1)	74/ 140	43,2 18,90	21 (28,4)	1,99 (1,10; 3,71)	1,55 (1,06; 2,41)	15,7 (2,2; 28,5)
								0,024		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
	bis Therapie-abbruch	136/ 279	45,8 21,83	71 (52,2)	74/ 140	43,2 18,90	15 (20,3)	4,30 (2,27; 8,54)	2,58 (1,66; 4,37)	31,9 (19,0; 43,8)
								<0,001		
Finanzielle Schwierig-keiten	bis Woche 24	68/ 279	46,1 21,57	38 (55,9)	44/ 140	48,5 22,10	18 (40,9)	1,83 (0,85; 3,99)	1,37 (0,92; 2,14)	15,0 (-4,0; 33,1)
								0,121		
	bis Therapie-abbruch	68/ 279	46,1 21,57	39 (57,4)	44/ 140	48,5 22,10	11 (25,0)	4,03 (1,79; 9,61)	2,29 (1,39; 4,26)	32,4 (14,2; 48,7)
								<0,001		
Schlaflosig keit	bis Woche 24	142/ 279	49,5 22,71	77 (54,2)	65/ 140	48,2 22,85	18 (27,7)	3,09 (1,66; 5,95)	1,96 (1,33; 3,11)	26,5 (12,4; 39,5)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	142/ 279	49,5 22,71	85 (59,9)	65/ 140	48,2 22,85	14 (21,5)	5,43 (2,82; 11,05)	2,78 (1,79; 4,76)	38,3 (24,8; 50,4)
								<0,001		
Verstop-fung	bis Woche 24	80/ 279	43,3 21,48	44 (55,0)	46/ 140	47,8 22,94	19 (41,3)	1,74 (0,84; 3,66)	1,33 (0,92; 2,05)	13,7 (-4,4; 31,1)
								0,138		
	bis Therapie-abbruch	80/ 279	43,3 21,48	46 (57,5)	46/ 140	47,8 22,94	13 (28,3)	3,43 (1,60; 7,69)	2,03 (1,29; 3,54)	29,2 (11,6; 45,3)
								0,001		

a: Anzahl der Patienten, die zu Studienbeginn einen Score von ≤90 aufwiesen.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenz-intervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121)

Die Häufigkeit einer Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte mit Bestätigung im nachfolgenden Zyklus wurde in der AURA3-Studie ebenfalls anhand des EORTC QLQ-LC13 und anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gemessen. Für diese Analyse wurden erneut sowohl der Zeitraum bis Woche 24 als auch die Zeit bis zum Abbruch der randomisierten Therapie in getrennten Analysen berücksichtigt.

Verbesserung von Symptomen bis Woche 24

Eine Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte, die im nachfolgenden Zyklus bestätigt werden konnte, wurde bei Patienten des Osimertinib-Arms anhand der EORTC QLQ-LC13-Fragebogens mit der Ausnahme der Schmerzmedikation häufiger berichtet als bei Patienten des Chemotherapie-Arms. Bei den Symptomen *Dyspnoe* (OR (95%-KI): 2,62 (1,53; 4,56); p<0,001), *Hämoptyse* (OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); p=0,040) und *periphere Neuropathie* (OR (95%-KI): 2,56 (1,09; 6,25); p=0,031) fand statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung des jeweiligen Symptoms um mindestens zehn Punkte mit Bestätigung im nachfolgenden Zyklus statt, wenn die Patienten Osimertinib erhalten hatten.

Mit Ausnahme der Symptome *Schmerzen im Arm oder in der Schulter* und *Schmerzmedikation* wurde eine Verbesserung in allen übrigen Symptomen des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens häufiger bei Patienten des Osimertinib-Arms beobachtet. Hier waren die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant.

Anhand des EORTC QLQ-C30 wurde eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen in den Symptomskalen *Fatigue* (OR (95%-KI): 2,89 (1,74; 4,90); p<0,001), *Übelkeit und Erbrechen* (OR (95%-KI): 4,82 (2,02; 12,02); p<0,001) und *Schmerzen* (OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,32); p=0,021) sowie in den Einzelsymptomen *Appetitverlust* (OR (95%-KI): 2,80 (1,46; 5,52); p=0,002), *Dyspnoe* (OR (95%-KI): 1,99 (1,10; 3,71); p=0,024) und *Schlaflosigkeit* (OR (95%-KI): 3,09 (1,66; 5,95); p<0,001) im Analysezeitraum bis Woche 24 statistisch signifikant häufiger im Osimertinib-Arm beobachtet als im Chemotherapie-Arm.

Eine Verbesserung des Symptoms *Diarrhö* trat im Analysezeitraum bis Woche 24 im Chemotherapie-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Osimertinib-Arm (OR (95%-KI): 0,37 (0,15; 0,89); p=0,027).

Für die Symptome *Verstopfung* und *finanzielle Schwierigkeiten* wurde im Osimertinib-Arm häufiger eine Verbesserung beobachtet als im Chemotherapie-Arm, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Verbesserung von Symptomen bis Therapieabbruch

Bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch konnte für den EORTC QLQ-LC13 eine Verbesserung der Symptome *Dysphagie* (OR (95%-KI): 4,90 (1,11; 26,70); p=0,035), *Haarausfall* (OR (95%-KI): 3,00 (1,02; 9,50); p=0,046), *Husten* (OR (95%-KI): 2,51 (1,46; 4,37); p<0,001), *Schmerzen im Arm oder in der Schulter* (OR (95%-KI): 3,00 (1,49; 6,18); p=0,002), *Schmerzen in anderen Körperteilen* (OR (95%-KI): 2,94 (1,58; 5,58);

p<0,001), *Schmerzen in der Brust* (OR (95%-KI): 2,51 (1,26; 5,08); p=0,008) und *wunder Mund* (OR (95%-KI): 4,00 (1,18; 15,30); p=0,026) im Osimertinib-Arm statistisch signifikant häufiger als im Chemotherapie-Arm festgestellt werden. Für den Analysezeitraum bis Woche 24 konnte für diese Symptome kein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden, wenngleich eine Tendenz zu Gunsten von Osimertinib auch in diesem Analysezeitraum vorlag.

Für die Symptome *Dyspnoe* (OR (95%-KI): 3,87 (2,23; 6,90); p<0,001), *Hämoptyse* (OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); p=0,040) und *periphere Neuropathie* (OR (95%-KI): 3,33 (1,39; 8,45); p=0,007) konnte im Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm beobachtet werden, welche vergleichbar auch im Analysezeitraum bis Woche 24 erhoben worden war.

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 zeigten für sämtliche Symptomskalen und Einzelsymptome statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Osimertinib. Dementsprechend trat im Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen im Osimertinib-Arm deutlich häufiger auf als im Chemotherapie-Arm. Die einzige Ausnahme war das Symptom *Diarrhö*, welches in beiden Therapiearmen gleich häufig auftrat (OR (95%-KI): 1,00 (0,42; 2,38); p=1,000).

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik

Zusammenfassend zeigt sich über sämtliche Analysen zur Symptomatik in der AURA-3-Studie ein deutlicher Vorteil der Osimertinib-Behandlung gegenüber dem Chemotherapie-Vergleichsarm, gezeigt anhand des EORTC QLQ-LC13- und des EORTC QLQ-C30-Fragebogens. Größtenteils konnte eine statistisch signifikant größere Verbesserung der Symptomatik zugunsten von Osimertinib, gekennzeichnet durch eine Verringerung der Mittelwerte beobachtet werden. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik war, mit Ausnahme von zwei Symptomen, im Osimertinib-Arm deutlich länger als im Chemotherapie-Arm, größtenteils war der Unterschied zwischen den Therapiearmen statistisch signifikant. Auch eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen war, bis auf wenige Ausnahmen, im Osimertinib-Arm deutlich häufiger zu beobachten als im Chemotherapie-Arm.

Bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis Woche 24 konnte für die Symptome *Dyspnoe* (EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30), *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitverlust*, *Diarrhö* und *Schlaflosigkeit* (EORTC QLQ-C30) sowohl eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung, als auch eine statistisch signifikant häufigere anhaltende Verbesserung beobachtet werden.

Für den Zeitraum bis zum Therapieabbruch wurde für die Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Schmerzen in anderen Körperteilen*, *Schmerzen in der Brust* (EORTC QLQ-LC13), *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitverlust* und *Verstopfung* (EORTC QLQ-C30) sowohl in der Analyse zur Zeit bis zur Verschlechterung als auch in Analyse zum

Auftreten einer anhaltenden Verbesserung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Osimertinib erzielt.

Somit konnte gezeigt werden, dass sich unter Osimertinib-Behandlung nicht nur die Verschlechterung dieser Symptome deutlich verzögert, sondern auch häufiger eine Verbesserung der Symptomatik auftritt.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
AURA3	**EORTC QLQ-C30** Ergebnisse zu folgenden Skalen werden berichtet: • Globaler Gesundheitsstatus Funktionsskalen: • Physische Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion **EQ-5D-5L** Ergebnisse werden zur Skala VAS berichtet**.** Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden folgende statistische Auswertungen (post-hoc) durchgeführt: a) Veränderung des mittleren Scores im Vergleich zum Behandlungsbeginn im zeitlichen Verlauf (MMRM-Model) b) Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (Cox-Proportional-Hazards-Model) c) Verbesserungsrate: Anteil an Patienten mit einer im nachfolgenden Zyklus bestätigten Verbesserung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (logistisches Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model)
EORTC: European Organisation of Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität 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**
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie AURA3 wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Bis zur Woche 24 hatten bereits 44 der 140 Patienten (31%) auf den Osimertinib-Arm gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der gesundheitsbezogene Lebensqualität bis zu diesem Zeitpunkt im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Die Rücklaufquote der beiden Fragebögen, die in die Analyse bis zur Woche 24 eingegangen sind, war in beiden Behandlungsarmen hoch und lag durchschnittlich über 70%, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind.

Aufgrund der Kenntnis der Patienten über deren Intervention kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, sodass in der Gesamtschau das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Symptomatik als *hoch* eingestuft wird (15-18, 20).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	**Zeitpunkt**	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
		n[a]/ N	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Verän-derung MW, SE**	**n[a]/ N**	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Verän-derung MW, SE**	**MWD zur Baseline (95%-KI)[b]**	**p-Wert[c]**
EORTC QLQ-C30									
Globaler Gesund-heitsstatus	bis Woche 24	239/ 279	64,3 22,07	5,42 0,98	97/ 140	60,0 23,95	-3,63 1,56	9,05 (5,42; 12,68)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	64,3 22,07	3,20 1,04	85/ 140	60,2 24,17	NC	NC (NC; NC)	NC
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen									
Physische Funktion	bis Woche 24	239/ 279	79,1 18,87	3,87 0,95	97/ 140	79,7 20,38	-4,01 1,50	7,88 (4,38; 11,38)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	79,1 18,87	2,30 0,95	85/ 140	79,2 20,62	NC	NC (NC; NC)	NC
Rollen-funktion	bis Woche 24	239/ 279	78,9 25,85	4,23 1,26	97/ 140	78,2 27,36	-7,01 2,00	11,24 (6,59; 15,89)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	78,9 25,85	0,80 1,31	85/ 140	79,2 26,84	NC	NC (NC; NC)	NC
Emotio-nale Funktion	bis Woche 24	239/ 279	78,7 18,87	7,36 0,83	97/ 140	74,1 22,36	2,74 1,32	4,62 (1,55; 7,69)	0,003
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	78,7 18,87	6,03 0,89	85/ 140	73,3 22,99	NC	NC (NC; NC)	NC
Kognitive Funktion	bis Woche 24	239/ 279	87,0 17,24	2,38 0,79	97/ 140	84,4 19,37	-3,59 1,26	5,97 (3,04; 8,89)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	87,0 17,24	0,86 0,77	85/ 140	84,7 19,28	NC	NC (NC; NC)	NC

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Verän-derung MW, SE	MWD zur Baseline (95%-KI)[b]	p-Wert[c]
Soziale Funktion	bis Woche 24	239/ 279	84,0 20,49	3,84 1,03	97/ 140	79,7 27,77	-3,91 1,64	7,75 (3,92; 11,57)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	84,0 20,49	2,20 1,08	85/ 140	81,0 26,87	NC	NC (NC; NC)	NC

Erhebungszeitpunkte mit weniger als zehn Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

a: Anzahl der Patienten, die sowohl einen Baseline-Score als auch mindestens einen Score im weiteren Studienverlauf aufwiesen.
b: MWD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Model mit Patient, Behandlung, Visite, Behandlungs-Visiten-Interaktion als erklärende Variablen und Baseline-Symptomscore und Baseline-Symptomscore-Visiten-Interaktion als Kovariablen.

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenz-intervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121, 122)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der AURA3-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Differenz zur Baseline ermittelt und schließlich die durchschnittliche Differenz über alle Zeitpunkte hinweg durch das MMRM geschätzt. Die Ergebnisse wurden als Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline dargestellt. Hierbei wurde der durchschnittliche Punktwert sämtlicher Erhebungszeitpunkte bis Woche 24 beziehungsweise bis zum Therapieabbruch zu Grunde gelegt.

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 24

Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib.

Für den *globalen Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* wurde im Verlauf der Osimertinib-Behandlung bis Woche 24 eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline beobachtet (positives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Im Gegensatz dazu wurde im Chemotherapie-Arm eine Verschlechterung des gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 festgestellt werden, was durch eine Verringerung des Punktescores gekennzeichnet ist (negatives Vorzeichen der Veränderung zur Baseline). Dementsprechend war die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline

für die Skalen *globalen Gesundheitsstatus* (MWD (95%-KI): 9,05 (5,42; 12,68); p<0,001), *physische Funktion* (MWD (95%-KI): 7,88 (4,38; 11,38); p<0,001), *Rollenfunktion* (MWD (95%-KI): 11,24 (6,59; 15,89); p<0,001), *kognitive Funktion* (MWD (95%-KI): 5,97 (3,04; 8,89); p<0,001) und *soziale Funktion* (MWD (95%-KI): 7,75 (3,92; 11,57); p<0,001) statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib.

Für die *emotionale Funktion* (MWD (95%-KI): 4,62 (95%-KI: 1,55; 7,69); p=0,003) konnte einer Verbesserung in beiden Studienarmen gemessen werden. Die Analyse der Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline zeigte, dass der Anstieg des mittleren Punktescores zur Baseline im Osimertinib-Arm größer war als im Chemotherapie-Arm und damit eine stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf erreicht wurde.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	**Zeitpunkt**	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
		n[a]/ N	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Patien-ten mit Event (%)[b]**	**n[a]/ N**	**Score zum Studien-beginn MW, SD**	**Patient en mit Event (%)[b]**	**HR (95%-KI)[c]**	**p-Wert**
EORTC QLQ-C30									
Globaler Gesund-heitsstatus	bis Woche 24	244/ 279	64,3 21,38	88 (36,1)	113/ 140	59,6 22,61	49 (43,4)	0,67 (0,47; 0,96)	0,031
	bis Therapie-abbruch	244/ 279	64,3 21,38	106 (43,4)	113/ 140	59,6 22,61	36 (31,9)	0,70 (0,48; 1,05)	0,083
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen									
Physische Funktion	bis Woche 24	244/ 279	79,6 17,42	62 (25,4)	116/ 140	75,9 23,10	44 (37,9)	0,51 (0,35; 0,76)	0,001
	bis Therapie-abbruch	244/ 279	79,6 17,42	77 (31,6)	116/ 140	75,9 23,10	29 (25,0)	0,60 (0,39; 0,94)	0,026
Rollen-funktion	bis Woche 24	239/ 279	81,1 22,03	94 (39,3)	110/ 140	79,2 23,48	57 (51,8)	0,52 (0,38; 0,73)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	239/ 279	81,1 22,03	107 (44,8)	110/ 140	79,2 23,48	47 (42,7)	0,52 (0,37; 0,75)	<0,001
Emotio-nale Funktion	bis Woche 24	246/ 279	78,6 18,81	52 (21,1)	114/ 140	74,0 20,80	32 (28,1)	0,60 (0,39; 0,94)	0,026
	bis Therapie-abbruch	246/ 279	78,6 18,81	63 (25,6)	114/ 140	74,0 20,80	16 (14,0)	0,88 (0,52; 1,59)	0,667

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patien-ten mit Event (%)[b]	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	Patient en mit Event (%)[b]	HR (95%-KI)[c]	p-Wert
Kognitive Funktion	bis Woche 24	245/ 279	87,1 16,29	80 (32,7)	116/ 140	83,5 20,32	53 (45,7)	0,54 (0,38; 0,77)	<0,001
	bis Therapie-abbruch	245/ 279	87,1 16,29	94 (38,4)	116/ 140	83,5 20,32	37 (31,9)	0,63 (0,43; 0,94)	0,024
Soziale Funktion	bis Woche 24	244/ 279	84,5 18,94	83 (34,0)	111/ 140	78,7 25,34	42 (37,8)	0,65 (0,45; 0,95)	0,026
	bis Therapie-abbruch	244/ 279	84,5 18,94	95 (38,9)	111/ 140	78,7 25,34	34 (30,6)	0,66 (0,45; 1,00)	0,048
EQ-5D-5L									
VAS	bis Woche 24	223/ 279	71,3 20,20	90	106/ 140	65,7 20,58	46	0,72 (0,51; 1,04)	0,079
	bis Therapie-abbruch	223/ 279	71,3 20,20	97	106/ 140	65,7 20,58	31	0,84 (0,57; 1,29)	0,427

a: Anzahl der Patienten, die zu Studienbeginn einen Score von ≥10 aufwiesen.

b: Prozentsätze basieren auf n.

c: Die Hazard Ratio beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121, 122)

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens zehn Punkte wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D-VAS erhoben. Analysezeiträume waren hierbei der Zeitraum von Baseline bis Woche 24 sowie die Zeitspanne von Baseline bis zum Therapieabbruch.

Zeit bis zur Verschlechterung bis Woche 24

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte zum Analysezeitraum bis Woche 24 für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* trat bei Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger und zu einem statistisch signifikant früheren Zeitpunkt im Vergleich zum Osimertinib-Arm auf.

Zeit bis zur Verschlechterung bis Therapieabbruch

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat auch bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch in den Skalen *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* im Osimertinib-Arm häufiger und zu einem statistisch signifikant späteren Zeitpunkt ein als im Chemotherapie-Arm. Lediglich in der Skala *emotionale Funktion* konnte bei dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden, wenngleich die Verschlechterung im Osimertinib-Arm tendenziell später eintrat als im Chemotherapie-Arm.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich in der Analyse der EQ-5D-VAS nicht. Zwar wurde hier ein numerischer Vorteil für Osimertinib erreicht, dieser war jedoch in beiden Zeiträumen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik – Verbesserungsrate – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
EORTC QLQ-C30										
Globaler Gesund-heitsstatus	bis Woche 24	215/ 279	59,1 19,32	73 (34,0)	105/ 140	54,3 21,65	17 (16,2)	2,66 (1,50; 4,93)	2,10 (1,35; 3,50)	17,8 (7,9; 26,9)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	215/ 279	59,1 19,32	78 (36,3)	105/ 140	54,3 21,65	14 (13,3)	3,70 (2,03; 7,18)	2,72 (1,69; 4,80)	22,9 (13,4; 31,8)
								<0,001		
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen										
Physische Funktion	bis Woche 24	166/ 279	70,4 16,71	61 (36,7)	78/ 140	65,2 21,02	10 (12,8)	3,95 (1,97; 8,67)	2,87 (1,64; 5,68)	23,9 (12,9; 33,9)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	166/ 279	70,4 16,71	64 (38,6)	78/ 140	65,2 21,02	8 (10,3)	5,49 (2,61; 13,05)	3,76 (2,04; 8,16)	28,3 (17,7; 37,9)
								<0,001		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
Rollen-funktion	bis Woche 24	135/ 279	61,4 22,73	71 (52,6)	65/ 140	55,6 24,87	14 (21,5)	4,04 (2,09; 8,22)	2,44 (1,56; 4,21)	31,1 (17,3; 43,4)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	135/ 279	61,4 22,73	75 (55,6)	65/ 140	55,6 24,87	11 (16,9)	6,14 (3,05; 13,32)	3,28 (1,98; 6,15)	38,6 (25,5; 50,3)
								<0,001		
Emotio-nale Funktion	bis Woche 24	150/ 279	67,3 15,51	68 (45,3)	86/ 140	64,5 20,86	26 (30,2)	1,91 (1,10; 3,39)	1,50 (1,06; 2,22)	15,1 (2,3; 27,3)
								0,021		
	bis Therapie-abbruch	150/ 279	67,3 15,51	76 (50,7)	86/ 140	64,5 20,86	22 (25,6)	2,99 (1,69; 5,42)	1,98 (1,37; 3,03)	25,1 (12,5; 36,8)
								<0,001		
Kognitive Funktion	bis Woche 24	119/ 279	72,7 14,99	60 (50,4)	62/ 140	69,1 18,07	24 (38,7)	1,61 (0,87; 3,03)	1,30 (0,93; 1,92)	11,7 (-3,6; 26,4)
								0,133		
	bis Therapie-abbruch	119/ 279	72,7 14,99	65 (54,6)	62/ 140	69,1 18,07	18 (29,0)	2,94 (1,55; 5,78)	1,88 (1,27; 2,99)	25,6 (10,7; 39,4)
								<0,001		
Soziale Funktion	bis Woche 24	121/ 279	67,1 17,01	73 (60,3)	64/ 140	55,2 26,04	18 (28,1)	3,89 (2,05; 7,63)	2,15 (1,46; 3,40)	32,2 (17,6; 45,6)
								<0,001		
	bis Therapie-abbruch	121/ 279	67,1 17,01	78 (64,5)	64/ 140	55,2 26,04	18 (28,1)	4,64 (2,43; 9,14)	2,29 (1,57; 3,62)	36,3 (21,8; 49,5)
								<0,001		

Skala	Zeitpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie		
		n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	n[a]/ N	Score zum Studien-beginn MW, SD	n (%)	OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]
								p-Wert		
EQ-5D-5L										
VAS	bis Woche 24	190/ 279	66,5 19,04	64	91/ 140	60,1 19,33	19	1,92 (1,08; 3,45)	1,61 (1,06; 2,61)	12,81 (1,68: 23,13)
								0,0248		
	bis Therapie-abbruch	190/ 279	66,5 19,04	72	91/ 140	60,1 19,33	10	4,94 (2,51; 10,71)	3,45 (1,98; 6,83)	26,91 (17,00; 35,97)
								<0,001		

a: Anzahl der Patienten, die zu Studienbeginn einen Score von ≤90 aufwiesen.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; N: Full Analysis-Set; n: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RD: Risiko-differenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (15) und Nachberechnungen (121, 122)

Die Häufigkeit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens zehn Punkte mit Bestätigung im nachfolgenden Zyklus wurde in der AURA3-Studie anhand des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D-VAS gemessen. Für diese Analyse wurde erneut sowohl der Zeitraum bis Woche 24 als auch die Zeit bis zum Abbruch der randomisierten Therapie in getrennten Analysen berücksichtigt.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Woche 24

Für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion* und *soziale Funktion* konnte für einen größeren Anteil Patienten des Osimertinib-Arms eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um zehn Punkte festgestellt werden als für Studienteilnehmer, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Mit Ausnahme der *kognitiven Funktion* (OR (95%-KI): 1,61 (0,87; 3,03); p=0,133) bestand für Patienten des Osimertinib-Arms eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte.

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis Therapieabbruch

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch sind mit denen vergleichbar, die für den Analysezeitraum bis Woche 24 beobachtet wurden. Für diesen Analysezeitraum bestand für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, eine statistisch signifikant höhere Chance eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens zehn Punkte in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* zu erreichen als im Chemotherapie-Arm.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der EQ-5D-VAS. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Osimertinib-Arm in den Zeiträumen bis zur Woche 24 sowie bis zum Therapieabbruch statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Cheotherapie-Arm auf.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassend zeigt sich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie schon bei der Symptomatik, ein deutlicher Vorteil der Osimertinib-Behandlung gegenüber der Chemotherapie. Diese Ergebnisse waren über sämtliche Analysen zur Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens und der EQ-5D-VAS hinweg in der AURA-3-Studie konsistent.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gekennzeichnet durch einen Anstieg der Mittelwerte, konnte im Osimertinib-Arm für sämtliche relevante Skalen des EORTC-QLQ-C30 gezeigt werden.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war, bezogen auf den Analysezeitraum bis Woche 24 in allen Lebensqualitätsskalen im Osimertinib-Arm statistisch signifikant länger als im Chemotherapie-Arm. Auch eine anhaltende Verbesserung, definiert durch eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen, war, bis auf eine Ausnahme, im Osimertinib-Arm deutlich häufiger zu beobachten als im Chemotherapie-Arm.

Bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis Woche 24 konnte für sämtliche Lebensqualitätsskalen, mit Ausnahme der *kognitiven Funktion*, sowohl eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung, als auch eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung beobachtet werden.

Für den Zeitraum bis zum Therapieabbruch wurden für die Funktionsskalen *physische Funktion*, *Rollenfunktion* und *soziale Funktion* des QLQ-C30 sowohl in der Analyse zur Zeit bis zur Verschlechterung als auch in Analyse zum Auftreten einer Verbesserung statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Osimertinib erzielt.

Für die EQ-5D-5L VAS konnte zu beiden Analysezeiträumen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie hinsichtlich der Chance auf eine Verbesserung festgestellt werden.

Dementsprechend konnte unter Osimertinib-Behandlung auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur eine deutliche Verzögerung der Verschlechterung, sondern auch eine häufigere Verbesserung in diesen Funktionsskalen nachgewiesen werden.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
AURA3	**Unerwünschte Ereignisse** Unerwünschte Ereignisse wurden von der ersten Dosis bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28 Tage) nach Beendigung der Behandlung und ggf. darüber hinaus erfasst, falls ein unerwünschtes Ereignis noch nicht abgeklungen war, oder bis zum Tag vor dem Therapiewechsel, wenn dieser bereits innerhalb der Follow-Up-Periode erfolgte. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 19 und CTCAE Schweregrad (Version 4.0) erfasst. Es wurden folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt: • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms • Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf dem Safety Analysis-Set. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden folgende statistische Auswertungen (post-hoc) durchgeführt: a) Häufigkeit: prozentualer Anteil an Patienten (logistisches Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model) b) Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (Cox-Proportional-Hazards-Model) c) Inzidenzdichteverhältnis
a: Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse erfolgte post-hoc im Zuge der Erstellung des Dossiers. bzw.: Beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ggf.: Gegebenenfalls; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities	

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
AURA3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der AURA3-Studie wurden unerwünschte Ereignisse ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis bis zum Ende einer 28-tägigen Safety-Follow-up-Periode, nach Beendigung der randomisierten Behandlung, erfasst und anschließend gemäß MedDRA kodiert. Die Erhebung erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet, sie basiert jedoch vorwiegend auf objektiv beurteilbaren Kriterien wie Laborparametern und festgelegten Definitionen (123). Die Auswertung beruhte auf dem Safety Analysis-Set (N=415), definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen. Diese Patientenpopulation erfasste mehr als 99% der randomisierten Studienteilnehmer, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Da die Behandlungsdauer im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm deutlich länger ist und eine Analyse der naiven Häufigkeit zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um die so entstandene Verzerrung zu bewerten. Des Weiteren kann eine informative Zensierung der Daten nicht ausgeschlossen werden, da nur bis zum Behandlungsende und nicht darüber hinaus unerwünschte Ereignisse erhoben wurden.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als *hoch* eingeschätzt (15-18, 20).

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Unerwünschte Ereignisse											
AURA3	279	273 (97,8)	12,209	136	135 (99,3)	41,506	0,34 (0,02; 2,00)	0,99 (0,96; 1,01)	-1,4 (-3,8; 1,4)	0,52 (0,42; 0,65) <0,001	0,294 (0,240; 0,362) <0,001
							0,259				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse											
AURA3	279	65 (23,3)	0,264	136	35 (25,7)	0,646	0,88 (0,55; 1,42)	0,91 (0,64; 1,31)	-2,4 (-11,5; 6,2)	0,47 (0,31; 0,73) <0,001	0,408 (0,272; 0,622) <0,001
							0,587				
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen											
AURA3	279	22 (7,9)	0,082	136	15 (11,0)	0,255	0,69 (0,35; 1,40)	0,71 (0,39; 1,36)	-3,1 (-9,8; 2,6)	0,42 (0,21; 0,84) 0,015	0,322 (0,168; 0,633) 0,001
							0,299				
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad≥3											
AURA3	279	82 (29,4)	0,349	136	64 (47,1)	1,565	0,47 (0,31; 0,72)	0,62 (0,48; 0,81)	-17,7 (-27,6;-7,7)	0,31 (0,22; 0,43) <0,001	0,223 (0,161; 0,310) <0,001
							<0,001				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				

a: Anzahl Patienten mit einem unerwünschten Ereignis pro Jahr geteilt durch die Gesamtexpositionszeit in Jahren.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR <1: Vorteil von Osimertinib; RD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Datenschnitt: DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Safety Analysis-Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16) und Nachberechnungen (124)

Unerwünschte Ereignisse wurde in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Chemotherapie: 99,3%). Anhand des Odds Ratios zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR (95%-KI): 0,34 (0,02; 2,00); p=0,259). Da die Analyse der naiven Häufigkeit aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt von Osimertinib zu untersuchen. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen Vorteil zugunsten von Osimertinib sowie ein unter Osimertinib statistisch signifikanten geringeres Risiko an einem beliebigen Zeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden (HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001). Die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko war im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm deutlich niedriger (12,21 vs. 41,51). Dieser Unterschied zugunsten von Osimertinib war statistisch signifikant (IDR (95%): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001).

In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Unter Osimertinib wurde für 23,3% der Patienten ein Ereignis berichtet im Vergleich zu 25,7% der Patienten im Chemotherapie-Arm. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht signifikant (OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587). Allerdings war das Risiko Ereignis zu erleiden unter Osimertinib im Vergleich zur zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) statistisch signifikant reduziert (HR (95%-KI: 0,47 (0,31; 0,73); p<0,001), womit gezeigt werden konnte, dass auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erst deutlich später unter Osimertinib auftreten. Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib bestätigte sich auch in der Analyse der Inzidenzdichteverhältnisse. Unter Osimertinib war die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (IDR (95%): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001).

Ein *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* trat im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm häufiger auf (Osimertinib: 7,9%; Chemotherapie: 11,0%). Dieser numerische Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (OR (95%-KI): 0,69 (0,35; 1,40): p=0,299). Das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war unter Osimertinib statistisch signifikant kleiner im Vergleich zu der zVT (HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015). Auch das Inzidenzdichteverhältnis bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib gegenüber der zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) (IDR (95%): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001).

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 wurden für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, seltener berichtet (Osimertinib: 29,4%; Chemotherapie: 47,1%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib wurde durch ein statistisch signifikant reduziertes Risiko ein solches Ereignis zu erleiden, bestätigt (HR (95%-KI: 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001).

Dementsprechend war auch unter Osimertinib die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (IDR (95%): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms

Endpunkt	**Osimertinib**			**Chemotherapie**			**OR (95%-KI)[b]**	**RR (95%-KI)[b]**	**RD (95%-KI)[b]**	**HR (95%-KI); p-Wert[c]**	**IDR (95%-KI); p-Wert**
	N	**n (%)**	**Inzidenz-dichte[a]**	**N**	**n (%)**	**Inzidenz-dichte[a]**	**p-Wert**				
Verminderte Neutro-philenzahl	279	4 (1,4)	0,015	136	9 (6,6)	0,156	0,21 (0,05; 0,64)	0,22 (0,06; 0,65)	-5,2 (-10,3; -1,3)	0,13 (0,03; 0,41) <0,001	0,095 (0,026; 0,292) <0,001
							0,006				
Anämie	279	2 (0,7)	0,007	136	15 (11,0)	0,255	0,06 (0,01; 0,21)	0,06 (0,01; 0,23)	-10,3 (-16,4; -5,6)	0,04 (0,01; 0,16) <0,001	0,029 (0,005; 0,103) <0,001
							<0,001				
Neutropenie	279	1 (0,4)	0,004	279	8 (5,9)	0,135	0,06 (0,00; 0,32)	0,06 (0,00; 0,33)	-5,5 (-10,4; -2,2)	0,04 (0,00; 0,24) <0,001	0,028 (0,001; 0,150) <0,001
							<0,001				

a: Anzahl Patienten mit einem unerwünschten Ereignis pro Jahr geteilt durch die Gesamtexpositionszeit in Jahren.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR <1: Vorteil von Osimertinib; RD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Datenschnitt: DCO2: 02.09.2016, Analyse-Set: Safety Analysis-Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16) und Nachberechnungen (124)

Eine *verminderte Neutrophilenzahl* wurde unter Osimertinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Chemotherapie-Arm (OR (95%-KI): 0,21 (0,05; 0,64); p=0,006). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (HR (95%-KI): 0,13 (0,03; 0,41); p<0,001) sowie die Analyse der Inzidenzdichteverhältnisse (IDR (95%): 0,095 (0,026; 0,292); p<0,001) bestätigten den Vorteil zugunsten von Osimertinib.

Anämien traten bei Patienten des Chemotherapie-Arms im Vergleich zu jenen des Osimertinib-Arms statistisch signifikant häufiger auf (Osimertinib: 0,7%; Chemotherapie: 11%). Der Unterschied war statistisch signifikant (OR (95%-KI): 0,06 (0,01; 0,21); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib wird durch ein statistisch signifikant reduziertes Risiko eine Anämie im Vergleich zu Patienten des Chemotherapie-Arms zu erleiden, bestätigt (HR (95%-KI): 0,04 (0,01; 0,16); p<0,001). Ebenso war unter Osimertinib die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko statistisch signifikant niedriger als unter Chemotherapie (IDR (95%): 0,029 (0,005; 0,103); p<0,001).

Neutropenien wurden unter Osimertinib für 0,4% der Patienten berichtet im Vergleich zu 5,9% der Patienten im Chemotherapie-Arm. Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 0,06 (0,00; 0,32); p<0,001) wird sowohl durch das reduzierte Risiko Neutropenien zu erleiden (HR (95%-KI): 0,04; 0,00; 0,24); p<0,001) als auch durch die Analyse der Inzidenzdichteverhältnisse (IDR (95%): 0,028 (0,001; 0,150); p<0,001) unterstrichen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Diarrhö	279	115 (41,2)	0,660	136	15 (11,0)	0,269	5,66 (3,23; 10,54)	3,74 (2,36; 6,44)	30,2 (22,1; 37,7)	3,67 (2,21; 6,56) <0,001	2,454 (1,482; 4,380) <0,001
							<0,001				
Trockene Haut	279	53 (19,0)	0,236	136	6 (4,4)	0,102	5,08 (2,29; 13,50)	4,31 (2,07; 10,98)	14,6 (8,6; 20,3)	3,70 (1,72; 9,64) <0,001	2,320 (1,082; 6,034) 0,029
							<0,001				
Paronychie	279	52 (18,6)	0,226	136	2 (1,5)	0,033	15,35 (4,67; 94,70)	12,67 (4,03; 76,73)	17,2 (12,1; 22,3)	9,03 (2,79; 55,37) <0,001	6,884 (2,142; 42,059) <0,001
							<0,001				
Husten	279	50 (17,9)	0,212	136	19 (14,0)	0,347	1,34 (0,77; 2,43)	1,28 (0,80; 2,15)	4,0 (-3,8; 11,1)	0,88 (0,52; 1,55) 0,659	0,612 (0,367; 1,063) 0,080
							0,304				
Akneiforme Dermatitis	279	39 (14,0)	0,168	136	3 (2,2)	0,049	7,20 (2,55; 30,19)	6,34 (2,36; 25,89)	11,8 (6,8; 16,6)	5,55 (2,00; 23,00) <0,001	3,398 (1,233; 14,054) 0,015
							<0,001				
Juckreiz	279	37 (13,3)	0,156	136	7 (5,1)	0,118	2,82 (1,29; 7,06)	2,58 (1,26; 6,18)	8,1 (2,3; 13,5)	2,04 (0,96; 5,05) 0,066	1,325 (0,629; 3,247) 0,481
							0,008				
Rücken-schmerzen	279	34 (12,2)	0,136	136	13 (9,6)	0,223	1,31 (0,68; 2,66)	1,27 (0,72; 2,43)	2,6 (-4,0; 8,6)	0,87 (0,46; 1,72) 0,667	0,608 (0,329; 1,195) 0,143
							0,422				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Nasopharyn-gitis	279	30 (10,8)	0,120	136	7 (5,1)	0,118	2,22 (1,00; 5,62)	2,09 (1,00; 5,07)	5,6 (0,0; 10,7)	1,03 (0,47; 2,61) 0,942	1,015 (0,473; 2,515) 0,971
							0,049				
Infektion der oberen Atem-wege	279	29 (10,4)	0,116	136	10 (7,4)	0,166	1,46 (0,71; 3,24)	1,41 (0,74; 2,97)	3,0 (-3,1; 8,5)	0,85 (0,42; 1,87) 0,675	0,700 (0,353; 1,511) 0,345
							0,310				
Übelkeit	279	56 (20,1)	0,231	136	67 (49,3)	2,070	0,26 (0,16; 0,40)	0,41 (0,30; 0,54)	-29,2 (-38,7; -19,5)	0,20 (0,14; 0,30) <0,001	0,111 (0,078; 0,159) <0,001
							<0,001				
Verminderter Appetit	279	57 (20,4)	0,237	136	49 (36,0)	1,202	0,46 (0,29; 0,72)	0,57 (0,41; 0,79)	-15,6 (-25,0; -6,4)	0,32 (0,21; 0,47) <0,001	0,197 (0,134; 0,289) <0,001
							<0,001				
Verstopfung	279	43 (15,4)	0,174	136	47 (34,6)	1,126	0,35 (0,21; 0,56)	0,45 (0,31; 0,64)	-19,1 (-28,3; -10,3)	0,24 (0,16; 0,38) <0,001	0,154 (0,102; 0,234) <0,001
							<0,001				
Fatigue	279	48 (17,2)	0,201	136	39 (28,7)	0,843	0,52 (0,32; 0,84)	0,60 (0,42; 0,87)	-11,5 (-20,5;-2,9)	0,42 (0,28; 0,66) <0,001	0,239 (0,157; 0,366) <0,001
							0,008				
Anämie	279	22 (7,9)	0,086	136	38 (27,9)	0,759	0,22 (0,12; 0,39)	0,28 (0,17; 0,45)	-20,1 (-28,5; -12,2)	0,18 (0,10; 0,31) <0,001	0,113 (0,066; 0,189) <0,001
							<0,001				
Erbrechen	279	36 (12,9)	0,141	136	28 (20,6)	0,525	0,57 (0,33; 0,99)	0,63 (0,40; 0,99)	-7,7 (-15,9; -0,1)	0,39 (0,23; 0,65) <0,001	0,270 (0,165; 0,445) <0,001
							0,046				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Stomatitis	279	44 (15,8)	0,189	136	22 (16,2)	0,415	0,97 (0,56; 1,72)	0,97 (0,62; 1,59)	-0,4 (-8,3; 6,8)	0,71 (0,43; 1,22) 0,209	0,456 (0,277; 0,775) 0,004
							0,916				
Verminderte Thrombo-zytenzahl	279	14 (5,0)	0,054	136	21 (15,4)	0,382	0,29 (0,14; 0,58)	0,32 (0,17; 0,61)	-10,4 (-17,5;-4,3)	0,24 (0,12; 0,47) <0,001	0,142 (0,070; 0,276) <0,001
							<0,001				
Asthenie	279	20 (7,2)	0,078	136	20 (14,7)	0,372	0,45 (0,23; 0,87)	0,49 (0,27; 0,88)	-7,5 (-14,7;-1,3)	0,36 (0,19; 0,68) 0,002	0,209 (0,112; 0,390) <0,001
							0,018				
Dyspnö	279	28 (10,0)	0,110	136	18 (13,2)	0,321	0,73 (0,39; 1,40)	0,76 (0,44; 1,35)	-3,2 (-10,3; 3,2)	0,55 (0,30; 1,03) 0,060	0,342 (0,191; 0,629) <0,001
							0,336				
Neutropenie	279	10 (3,6)	0,038	136	18 (13,2)	0,333	0,24 (0,11; 0,53)	0,27 (0,12; 0,56)	-9,7 (-16,3;-4,0)	0,20 (0,09; 0,42) <0,001	0,115 (0,051; 0,244) <0,001
							<0,001				
Verminderte Neutro-philenzahl	279	15 (5,4)	0,057	136	16 (11,8)	0,293	0,43 (0,20; 0,89)	0,46 (0,23; 0,90)	-6,4 (-13,0;-0,8)	0,30 (0,14; 0,63) 0,001	0,195 (0,096; 0,397) <0,001
							0,024				
Erhöhte Ala-ninaminotrans-ferase	279	19 (6,8)	0,074	136	16 (11,8)	0,295	0,55 (0,27; 1,12)	0,58 (0,31; 1,11)	-5,0 (-11,6; 0,8)	0,37 (0,18; 0,75) 0,006	0,251 (0,129; 0,494) <0,001
							0,096				
Erhöhte Aspartat aminotrans-ferase	279	15 (5,4)	0,058	136	16 (11,8)	0,288	0,43 (0,20; 0,89)	0,46 (0,23; 0,90)	-6,4 (-13,0;-0,8)	0,30 (0,14; 0,63) 0,002	0,202 (0,099; 0,411) <0,001
							0,024				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Kopf-schmerzen	279	29 (10,4)	0,117	136	15 (11,0)	0,265	0,94 (0,49; 1,85)	0,94 (0,53; 1,75)	-0,6 (-7,4; 5,4)	0,69 (0,37; 1,33) 0,256	0,441 (0,240; 0,845) 0,015
							0,844				
Fieber	279	21 (7,5)	0,081	136	15 (11,0)	0,258	0,66 (0,33; 1,34)	0,68 (0,37; 1,31)	-3,5 (-10,1; 2,2)	0,46 (0,23; 0,93) 0,030	0,313 (0,162; 0,619) 0,001
							0,242				
Peripheres Ödem	279	14 (5,0)	0,053	136	15 (11,0)	0,263	0,43 (0,20; 0,91)	0,45 (0,22; 0,92)	-6,0 (-12,4;-0,6)	0,29 (0,13; 0,62) 0,002	0,203 (0,097; 0,422) <0,001
							0,029				
Unwohlsein	279	12 (4,3)	0,045	136	14 (10,3)	0,255	0,39 (0,17; 0,87)	0,42 (0,19; 0,88)	-6,0 (-12,2;-0,8)	0,29 (0,13; 0,64) 0,002	0,178 (0,081; 0,385) <0,001
							0,022				

a: Anzahl Patienten mit einem unerwünschten Ereignis pro Jahr geteilt durch die Gesamtexpositionszeit in Jahren.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR <1: Vorteil von Osimertinib; RD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitt: DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Safety Analysis-Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16) und Nachberechnungen (124)

Die unerwünschten Ereignisse *Diarrhö*, *trockene Haut*, *Paronychie*, *akneiforme Dermatitis* wurden statistisch signifikant häufiger unter Osimertinib berichtet als im Chemotherapie-Arm und traten zudem im Osimertinib-Arm früher auf. Für die unerwünschten Ereignisse *Juckreiz*, und *Nasopharyngitis* wurden ebenfalls statistisch signifikant höhere Werte unter Osimertinib berichtet. Bei Betrachtung der expositionszeitadjustieren Analysen, waren die Unterschiede zwischen den Armen jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse für *Husten*, *Rückenschmerzen* und *Infektion der oberen Atemwege* in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet.

Für die unerwünschten Ereignisse *Übelkeit*, *verminderter Appetit*, *Verstopfung*, *Fatigue*, *Anämie*, *Erbrechen*, *verminderte Thrombozytenzahl*, *Asthenie*, *Dyspnoe*, *Neutropenie*, *verminderte Neutrophilenzahl*, *erhöhte Aspartataminotransferase*, *peripheres Ödem* und *Unwohlsein* wurden im Osimertinib-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse beobachtet als im Chemotherapie-Arm. Zudem war das Risiko, das ein Ereignis auftritt, im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm jeweils statistisch signifikant reduziert. Die Analyse der Inzidenzdichteverhältnisse bestätigte den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib. Bei den unerwünschten Ereignissen *Stomatitis*, *erhöhte Alaninaminotransferase*, *Kopfschmerz* und *Fieber* lagen numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Osimertinib vor. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern war die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko im Osimertinib-Arm jedoch statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Interstitielle Lungen-erkrankung und Pneumonie	279	12 (4,3)	0,045	136	2 (1,5)	0,032	3,01 (0,81; 19,52)	2,92 (0,81; 18,62)	2,8 (-0,7; 6,0)	1,63 (0,43; 10,64) 0,506	1,386 (0,378; 8,903) 0,657
							0,108				
Kardiale Effekte (QT)	279	13 (4,7)	0,049	136	6 (4,4)	0,098	1,06 (0,41; 3,07)	1,06 (0,43; 2,95)	0,2 (-4,6; 4,3)	0,70 (0,27; 2,05) 0,500	0,501 (0,198; 1,426) 0,183
							0,909				
Kardiale Effekte (Herzversagen)	279	11 (3,9)	0	136	0	0	11,69 (1,51; 1504,88)	NC (NC; NC)	NC (NC; NC)	NC (NC; NC) NC	NC (NC; NC) NC
							0,012				
Diarrhö	279	115 (41,2)	0,660	136	15 (11,0)	0,269	5,66 (3,23; 10,54)	3,74 (2,36; 6,44)	30,2 (22,1; 37,7)	3,67 (2,21; 6,56) <0,001	2,454 (1,482; 4,380) <0,001
							<0,001				
Hauteffekte	279	146 (52,3)	1,076	136	22 (16,2)	0,412	5,69 (3,46; 9,70)	3,23 (2,23; 4,98)	36,2 (27,3; 44,3)	3,40 (2,22; 5,48) <0,001	2,613 (1,707; 4,203) <0,001
							<0,001				
Inflamma-torische Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes	279	76 (27,2)	0,364	136	31 (22,8)	0,609	1,27 (0,79; 2,07)	1,20 (0,84; 1,75)	4,4 (-4,6; 13,0)	0,89 (0,59; 1,37) 0,582	0,598 (0,398; 0,920) 0,020
							0,328				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Nageleffekte	279	68 (24,4)	0,310	136	2 (1,5)	0,033	21,59 (6,62; 132,78)	16,57 (5,32; 99,97)	22,9 (17,5; 28,4)	12,24 (3,83; 74,62) <0,001	9,441 (2,965; 57,473) <0,001
							<0,001				
Aufgeneffekte	279	43 (15,4)	0,186	136	24 (17,6)	0,470	0,85 (0,50; 1,49)	0,87 (0,56; 1,40)	-2,2 (-10,3; 5,2)	0,63 (0,38; 1,06) 0,082	0,396 (0,243; 0,662) <0,001
							0,564				
Hämorrhagien	279	50 (17,9)	0,213	136	17 (12,5)	0,302	1,53 (0,86; 2,83)	1,43 (0,88; 2,47)	5,4 (-2,1; 12,3)	1,05 (0,61; 1,88) 0,874	0,703 (0,414; 1,255) 0,224
							0,151				
Embolischer Schlaganfall und venöse Thrombo-embolien	279	16 (5,7)	0,061	136	10 (7,4)	0,172	0,77 (0,34; 1,79)	0,78 (0,37; 1,74)	-1,6 (-7,3; 3,2)	0,48 (0,21; 1,14) 0,094	0,356 (0,164; 0,812) 0,016
							0,528				
Thrombo-embolien	279	24 (8,6)	0,093	136	15 (11,0)	0,271	0,76 (0,39; 1,53)	0,78 (0,43; 1,47)	-2,4 (-9,1; 3,4)	0,53 (0,27; 1,04) 0,066	0,345 (0,183; 0,673) 0,002
							0,432				
Hämatologisch	279	68 (24,4)	0,305	136	61 (44,9)	1,536	0,40 (0,26; 0,61)	0,54 (0,41; 0,72)	-20,5 (-30,2; -10,8)	0,33 (0,23; 0,47) <0,001	0,199 (0,141; 0,281) <0,001
							<0,001				
Febrile Neutro-penie	279	0	0	136	2 (1,5)	0	0,10 (0,00; 1,19)	NC (NC; NC)	NC (NC; NC)	NC (NC; NC) NC	NC (NC; NC) NC
							0,070				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Knochenmark-suppression	279	1 (0,4)	0,004	136	2 (1,5)	0,033	0,24 (0,01; 2,54)	0,24 (0,01; 2,52)	-1,1 (-4,2; 0,7)	0,16 (0,01; 1,79) 0,133	0,114 (0,005; 1,188) 0,068
							0,229				
Renal	279	15 (5,4)	0,058	136	8 (5,9)	0,137	0,91 (0,38; 2,31)	0,91 (0,41; 2,22)	-0,5 (-5,8; 4,0)	0,67 (0,29; 1,69) 0,383	0,425 (0,185; 1,055) 0,064
							0,833				
Asthenie	279	75 (26,9)	0,334	136	70 (51,5)	2,203	0,35 (0,23; 0,53)	0,52 (0,40; 0,67)	-24,6 (-34,4; -14,7)	0,30 (0,21; 0,42) <0,001	0,152 (0,109; 0,210) <0,001
							<0,001				
Anorexie	279	57 (20,4)	0,237	136	49 (36,0)	1,202	0,46 (0,29; 0,72)	0,57 (0,41; 0,79)	-15,6 (-25,0; -6,4)	0,32 (0,21; 0,47) <0,001	0,197 (0,134; 0,289) <0,001
							<0,001				
Übelkeit	279	56 (20,1)	0,231	136	67 (49,3)	2,070	0,26 (0,16; 0,40)	0,41 (0,30; 0,54)	-29,2 (-38,7; -19,5)	0,20 (0,14; 0,30) <0,001	0,111 (0,078; 0,159) <0,001
							<0,001				
Erbrechen	279	36 (12,9)	0,141	136	28 (20,6)	0,525	0,57 (0,33; 0,99)	0,63 (0,40; 0,99)	-7,7 (-15,9; -0,1)	0,39 (0,23; 0,65) <0,001	0,270 (0,165; 0,445) <0,001
							0,046				
Verstopfung	279	43 (15,4)	0,174	136	47 (34,6)	1,126	0,35 (0,21; 0,56)	0,45 (0,31; 0,64)	-19,1 (-28,3; -10,3)	0,24 (0,16; 0,38) <0,001	0,154 (0,102; 0,234) <0,001
							<0,001				
Verdauungs-störung und Sodbrennen	279	22 (7,9)	0,085	136	6 (4,4)	0,100	1,85 (0,78; 5,14)	1,79 (0,79; 4,76)	3,5 (-1,7; 8,0)	1,18 (0,50; 3,26) 0,719	0,853 (0,368; 2,317) 0,734
							0,170				

Endpunkt	Osimertinib			Chemotherapie			OR (95%-KI)[b]	RR (95%-KI)[b]	RD (95%-KI)[b]	HR (95%-KI); p-Wert[c]	IDR (95%-KI); p-Wert
	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	N	n (%)	Inzidenz-dichte[a]	p-Wert				
Geschmacks-störung	279	9 (3,2)	0,034	136	13 (9,6)	0,232	0,32 (0,13; 0,75)	0,34 (0,14; 0,76)	-6,3 (-12,3; -1,5)	0,22 (0,09; 0,53) <0,001	0,148 (0,061; 0,342) <0,001
							0,009				
Neuropathie	279	10 (3,6)	0,038	136	8 (5,9)	0,137	0,59 (0,23; 1,59)	0,61 (0,25; 1,56)	-2,3 (-7,5; 1,9)	0,40 (0,15; 1,08) 0,069	0,276 (0,109; 0,723) 0,010
							0,292				
Alopezie	279	10 (3,6)	0,038	136	4 (2,9)	0,067	1,23 (0,40; 4,54)	1,22 (0,42; 4,38)	0,6 (-3,5; 4,1)	0,83 (0,27; 3,08) 0,761	0,574 (0,192; 2,094) 0,369
							0,730				
Infektionen	279	9 (3,2)	0,034	136	4 (2,9)	0,065	1,10 (0,35; 4,12)	1,10 (0,36; 3,99)	0,3 (-3,9; 3,6)	0,60 (0,19; 2,30) 0,431	0,515 (0,168; 1,899) 0,292
							0,875				

a: Anzahl Patienten mit einem unerwünschten Ereignis pro Jahr geteilt durch die Gesamtexpositionszeit in Jahren.

b: OR, RR und RD basieren auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. einem Binomial-Model. OR und RR <1: Vorteil von Osimertinib; RD <0: Vorteil von Osimertinib

c: Die HR beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitt: DCO2: 02.09.2016; Analyse-Set: Safety Analysis-Set (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen)

Quelle: Studienbericht AURA3, DCO2 (16) und Nachberechnungen (124)

Für die unerwünschten Ereignisse *Diarrhö*, *Hauteffekte* und *Nageleffekte* wurden unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger Ereignisse berichtet als im Chemotherapie-Arm. Das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses war zudem unter Osimertinib im Vergleich zur zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) statistisch signifikant reduziert.

Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse *interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonie*, *kardiale Effekte (QT)*, *kardiale Effekte (Herzversagen)*, *Hämorrhagien*, *febrile Neutropenie*, *Knochenmarksuppression*, *renale unerwünschte Ereignisse*, *Verdauungsstörung* und *Sodbrennen*, *Alopezie* und *Infektionen* waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezüglich der *inflammatorischen Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes*, *Augeneffekte*, *embolischen Schlaganfälle* und *venösen Thromboembolien*, *Thromboembolien* und *Neuropathie* wurden numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Bei Betrachtung der expositionszeitadjustierten Analysen war die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko im Osimertinib-Arm jedoch statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Für die *hämatologischen unerwünschten Ereignisse* sowie *Asthenie*, *Anorexie*, *Übelkeit*, *Erbrechen*, *Verstopfung* und *Geschmacksstörung* wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib berichtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses und die Inzidenzdichteverhältnisse bestätigten den statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib gegenüber der zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed).

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Meta-Analysen wurden somit nicht durchgeführt.

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.

Subgruppenanalysen waren in der AURA3-Studie nur für den Endpunkt progressionsfreies Überleben präspezifiziert (17). Um die formalen Anforderungen, die sich aus der VerfO des G-BA ergeben, abzudecken, wurden die Subgruppenanalysen nachfolgend zusätzlich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse durchgeführt.

Bei der Beurteilung der Subgruppenanalysen ist daher zu berücksichtigen, dass die AURA3-Studie nicht auf diese Fragestellung gepowert war. Darüber hinaus sollte die Aussagekraft dieser Analysen generell kritisch betrachtet werden. Für die Erstellung sämtlicher Subgruppenanalysen wurde im vorliegenden Dossier nicht für multiples Testen adjustiert. Aufgrund eines Ungleichgewichtes zwischen den Subgruppenkategorien, geringer Stichprobengrößen sowie der steigenden Anzahl statistischer Analysen ist somit die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass für einige Subgruppen zufällig eine statistische Signifikanz erreicht wird (111). Interaktionstests wurden daher nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Ereignisse pro Studienarm und mindestens 20 Ereignisse in der Summe beider Studienarme vorlagen. Die Subgruppenanalysen wurden ferner nur im Detail für Subgruppen dargestellte, wenn deren Interaktionstest einen p-Wert von <0,05 über mehrere Endpunkte hinweg lieferten.

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4-69, Tabelle 4-70) sind die p-Werte der einzelnen Interaktionstests dargestellt, sofern diese durchgeführt werden konnten.

Tabelle 4-69: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (präspezifizierte Subgruppen)

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Gesamtüberleben								
OS[b]		0,216	0,561	0,511	0,172	**0,007**	0,166	0,731
Morbidität								
PFS[a]		0,632	NC	0,127	0,425	0,387	0,253	0,646
TFST[b]		0,807	NC	0,140	0,316	0,494	0,191	0,789
PFS2[b]		0,775	NC	0,676	0,071	0,431	0,862	0,252
TSST[b]		0,281	NC	0,411	0,414	0,067	0,306	0,513
TDT[b]		0,685	NC	0,436	0,103	0,375	0,085	0,889
ORR[a]		0,238	NC	0,577	0,067	0,791	0,225	0,353
DCR[a]		0,460	NC	0,520	0,260	0,724	0,319	0,374
Symptomatik								
EORTC QLQ-LC13								
Dysphagie[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,493	0,181	0,795	0,469	0,321	0,163	0,387
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,850	NC	0,212	0,736	0,825	0,628	0,942
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,337	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,951	NC	0,596	0,275	0,603	0,941	0,139

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,795	0,498	0,989	0,062	0,602	0,103	0,327
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,169	NC	0,899	0,210	**0,034**	0,152	0,062
	Verbesserungsrate	0,327	NC	0,236	0,734	**0,038**	0,856	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,074	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,090	NC	0,995	0,517	0,191	0,173	0,189
	Verbesserungsrate	0,703	NC	0,266	0,669	0,124	0,527	NC
Haarausfall[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,052	0,651	0,457	0,801	0,623	0,409	0,244
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,776	NC	0,606	0,906	0,588	0,954	0,553
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,320	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,927	NC	0,573	0,417	0,610	0,638	0,819
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Hämoptyse[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,104	0,402	0,780	**0,035**	0,502	0,085	0,240
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,436	NC	NC	0,536	NC	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,531	NC	NC	0,649	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Husten[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,318	0,458	0,346	0,233	0,099	**0,014**	0,961
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,405	NC	0,170	0,361	0,255	**0,021**	0,951
	Verbesserungsrate	0,284	NC	0,925	0,374	0,983	0,190	0,879
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,161	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,695	NC	0,435	0,637	0,099	**0,017**	0,835
	Verbesserungsrate	0,126	NC	0,989	0,144	0,918	0,077	0,804
Periphere Neuropathie[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,341	0,133	0,385	0,871	0,431	0,969	**0,046**
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,641	NC	0,283	0,691	0,685	0,296	0,917
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,807	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,910	NC	0,427	0,478	0,603	0,468	0,435
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Schmerzen in Arm oder in der Schulter[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,072	0,078	0,603	0,061	0,342	0,258	0,380
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,173	NC	0,978	0,631	0,942	0,564	0,966
	Verbesserungsrate	0,385	NC	0,649	**0,035**	0,426	0,250	0,381
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,018	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,240	NC	0,219	0,569	0,811	0,626	0,441
	Verbesserungsrate	0,694	NC	0,769	**0,001**	0,743	NC	0,125
Schmerzen in anderen Körperteilen[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,103	0,345	0,883	0,203	0,918	0,485	0,743
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,268	NC	0,101	0,779	0,648	0,443	0,848
	Verbesserungsrate	0,891	NC	0,849	0,985	0,752	0,591	0,635
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,079	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,677	NC	0,060	0,917	0,683	0,593	0,568
	Verbesserungsrate	0,559	NC	0,571	0,304	0,346	0,930	0,943
Schmerzen in der Brust[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,254	0,424	0,511	0,497	0,606	0,449	0,362
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,354	NC	0,535	0,593	0,332	0,853	0,690
	Verbesserungsrate	0,494	NC	0,695	0,196	0,282	NC	0,590

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,351	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,398	NC	0,919	0,471	0,751	0,599	0,766
	Verbesserungsrate	0,088	NC	0,336	0,474	0,258	NC	0,961
Schmerzmedikation[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,365	NC	0,586	0,960	0,628	0,618	0,785
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	0,408	NC	0,216	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	0,356	NC	0,580	0,742	0,745	0,699	0,606
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	0,614	NC	0,274	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Wunder Mund[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,192	0,767	0,310	0,515	0,848	0,076	0,223
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,413	NC	0,917	0,891	0,155	0,990	0,430
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,364	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,293	NC	0,503	0,418	0,076	0,465	0,132
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen								
Fatigue[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,746	0,333	0,497	0,675	0,318	0,418	0,274
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,830	NC	0,534	0,363	0,218	0,238	0,130
	Verbesserungsrate	0,531	NC	0,813	0,116	0,647	0,758	0,504
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,431	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,685	NC	0,740	0,176	0,307	0,863	0,332
	Verbesserungsrate	0,999	NC	0,715	**0,004**	0,612	0,772	0,609
Übelkeit und Erbrechen[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,266	0,922	0,366	0,086	0,319	0,788	0,754
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,403	NC	0,080	0,774	0,068	0,833	0,300
	Verbesserungsrate	NC	NC	0,520	NC	0,493	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	**0,044**	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,860	NC	**0,046**	0,525	**0,048**	0,522	0,873
	Verbesserungsrate	NC	NC	0,482	NC	0,414	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Schmerzen[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,526	0,890	0,483	0,170	0,303	0,914	0,285
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,412	NC	0,871	0,166	0,689	0,893	0,340
	Verbesserungsrate	0,411	NC	0,186	0,103	0,230	0,420	0,073
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,055	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,190	NC	0,841	0,484	0,138	0,923	0,210
	Verbesserungsrate	0,949	NC	0,670	**0,003**	0,132	0,339	**0,017**
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome								
Appetitverlust[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,361	0,685	0,917	0,060	0,294	0,516	0,333
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,438	NC	0,115	0,438	0,152	0,558	0,945
	Verbesserungsrate	0,798	NC	0,195	0,200	0,255	0,510	0,629
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	**0,045**	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,290	NC	0,349	0,349	0,114	0,631	0,700
	Verbesserungsrate	0,685	NC	0,498	0,203	0,322	0,587	0,434

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Diarrhö[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,272	0,402	0,611	0,866	0,753	0,482	0,869
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,903	NC	0,500	0,101	**0,033**	0,677	0,293
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,589	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,498	NC	NC	NC	NC	0,486	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,827	0,951	0,648	0,230	0,595	0,642	0,996
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,563	NC	**0,049**	0,917	0,677	0,122	0,662
	Verbesserungsrate	0,861	NC	NC	0,945	0,627	0,687	0,390
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,102	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,667	NC	NC	0,561	0,874	0,187	0,676
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,199	0,084	0,975	0,889
Finanzielle Schwierigkeiten[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,532	0,394	0,680	0,467	0,213	0,350	0,154
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,465	NC	0,900	0,202	0,140	0,190	0,330
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,910	0,153	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,346	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,828	NC	0,273	0,255	0,177	0,766	0,086
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	0,094	NC	NC
Schlaflosigkeit[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,769	0,217	0,855	0,193	0,488	0,979	0,377
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,889	NC	**0,034**	0,564	0,355	0,224	0,324
	Verbesserungsrate	0,620	NC	NC	0,071	NC	NC	0,260
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,104	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,751	NC	0,083	0,860	0,160	0,164	0,499
	Verbesserungsrate	0,950	NC	NC	0,218	NC	NC	0,242
Verstopfung[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,950	0,965	0,337	0,113	0,918	0,661	0,647
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,594	NC	0,478	0,075	0,375	0,340	0,850
	Verbesserungsrate	0,112	NC	NC	0,852	0,063	NC	0,460
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,184	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,349	NC	0,466	0,060	0,820	0,823	0,679
	Verbesserungsrate	0,275	NC	NC	0,304	NC	NC	0,565

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30								
Globaler Gesundheitsstatus[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,907	0,781	0,280	0,070	**0,031**	0,417	1,000
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,896	NC	0,776	0,895	0,267	0,387	0,324
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,210	**0,004**	NC	0,410
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,058	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,934	NC	0,624	0,642	0,073	0,337	0,611
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,128	NC	0,176	NC
Physische Funktion[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,396	0,796	0,520	0,157	0,169	0,252	0,659
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,487	NC	0,594	0,848	0,507	0,198	0,310
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	0,259	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,139	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,507	NC	0,318	0,923	0,615	0,434	0,871
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Rollenfunktion[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,994	0,535	0,459	**0,021**	0,051	0,933	0,285
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,264	NC	0,151	0,221	0,547	0,699	0,444
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,207	0,835	0,855	0,853
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	**0,007**	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,567	NC	0,224	0,137	0,434	0,214	0,137
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,058	NC	NC	NC
Emotionale Funktion[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,346	0,900	0,557	0,287	0,952	0,713	0,467
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,138	NC	0,382	0,601	0,159	0,651	0,505
	Verbesserungsrate	0,933	NC	0,440	NC	0,609	0,291	0,069
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,461	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,373	NC	NC	0,850	0,338	0,363	0,587
	Verbesserungsrate	1,000	NC	0,948	0,773	0,410	0,289	0,501
Kognitive Funktion[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,716	0,163	0,372	0,578	0,632	0,759	0,691
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,641	NC	0,766	0,743	0,082	0,954	0,727
	Verbesserungsrate	0,291	NC	NC	0,253	0,207	0,225	0,760

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,428	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,898	NC	0,800	0,833	0,060	0,687	0,384
	Verbesserungsrate	0,455	NC	NC	0,091	0,147	0,134	0,908
Soziale Funktion[a]								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,680	0,901	0,910	**0,011**	0,347	0,391	0,433
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,224	NC	0,485	0,325	0,507	0,666	0,834
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,112	0,912	0,726	0,910
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	**0,017**	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,481	NC	0,687	0,386	0,524	0,378	0,955
	Verbesserungsrate	NC	NC	0,427	0,107	0,525	NC	0,994
EQ-5D-5L								
Visuelle Analogskala								
bis Woche 24	Zeit bis zur Verschlechterung	0,826	NC	0,572	0,519	0,511	0,845	0,250
bis Therapieabbruch	Zeit bis zur Verschlechterung	0,291	NC	0,590	0,594	0,757	0,979	0,342

Endpunkt		**Alter (<65 J. vs. ≥65 J)**	**Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)**	**Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)**	**Geschlecht (m. vs. w.)**	**Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)**	**Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)**	**Raucher-status (jemals vs. nie)**
Sicherheit								
UE[b]	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,279	0,471	0,659	**0,036**	0,639	0,258	0,105
	Inzidenzdichte-verhältnis	**<0,001**	**0,020**	0,412	**<0,001**	0,557	**0,031**	**0,004**
SUE[b]	Häufigkeit	0,395	NC	0,182	0,533	0,983	0,715	0,771
	Zeit bis zum UE	0,453	NC	0,166	0,268	0,994	0,617	0,879
	Inzidenzdichte-verhältnis	0,493	NC	0,152	0,229	0,990	0,577	0,902
Therapie-abbruch aufgrund UE[b]	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichte-verhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
UE CTCAE Grad ≥3[b]	Häufigkeit	0,364	NC	**0,041**	0,429	0,777	0,958	0,545
	Zeit bis zum UE	0,365	NC	**0,017**	0,269	0,712	0,643	0,558
	Inzidenzdichte-verhältnis	0,397	NC	**0,006**	0,218	0,673	0,544	0,501

Endpunkt	Alter (<65 J. vs. ≥65 J)	Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 M vs. ≥6 M)	Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch)	Geschlecht (m. vs. w.)	Hirnmetastasen bei Studien-beginn (ja vs. nein)	Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)	Raucher-status (jemals vs. nie)
a: Datenschnitt DCO1: 15.04.2016 b: Datenschnitt DCO2: 02.09.2016 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; Del: Deletion; EGFR: Epidermaler Wachstums-faktor-Rezeptor; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; J: Jahre; m.: Männlich M: Monate; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NC: Nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressions-freies Überleben; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: TDT: Zeit bis zum Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus Quelle: Nachberechnungen AURA3 (119-121, 124)							

Tabelle 4-70: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (post-hoc analysierte Subgruppen)

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
Gesamtüberleben						
OS[b]		0,657	0,473	0,134	0,811	0,972
Morbidität						
PFS[a]		0,056	0,491	0,101	0,747	0,538
TFST[b]		0,080	0,435	0,056	0,703	0,969
PFS2[b]		0,347	0,372	0,434	0,296	0,087
TSST[b]		0,630	0,208	0,995	0,543	0,602
TDT[b]		0,113	0,409	0,077	0,817	0,888
ORR[a]		0,083	0,848	0,490	0,984	0,579
DCR[a]		0,064	0,077	0,411	0,160	0,269
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dysphagie[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,669	0,854	0,925	0,463	0,080
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,336	**0,034**	0,095	0,779	0,979
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,410	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,284	**0,018**	0,506	0,258	0,368
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,312	0,866	0,421	0,645	0,607
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,231	0,576	0,697	0,608	0,365
	Verbesserungsrate	0,362	0,925	NC	0,312	0,812
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,757	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,390	0,915	0,798	0,340	0,375
	Verbesserungsrate	0,476	0,556	NC	0,190	0,910

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
Haarausfall[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,216	**0,049**	0,191	0,344	**0,004**
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,465	0,643	NC	0,949	0,919
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,300	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,086	0,112	NC	0,818	0,301
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Hämoptyse[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,133	0,659	0,595	0,159	0,632
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,240	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Husten[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,967	0,208	0,286	0,207	0,474
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,953	0,556	0,265	0,603	0,754
	Verbesserungsrate	0,495	0,770	0,481	0,985	0,081
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,170	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,850	0,656	0,531	0,751	0,766
	Verbesserungsrate	0,315	0,907	NC	0,992	0,277
Periphere Neuropathie[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,441	0,630	0,093	0,761	0,147
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,462	0,980	NC	0,303	0,987
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,608	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,333	0,533	NC	0,316	0,800
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Schmerzen in Arm oder in der Schulter[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,292	0,118	0,240	0,375	0,443
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,613	0,218	NC	0,901	0,872
	Verbesserungsrate	0,372	0,897	NC	0,944	0,911
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,533	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,818	0,117	NC	0,661	0,341
	Verbesserungsrate	0,732	0,960	NC	NC	0,927
Schmerzen in anderen Körperteilen[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,331	0,458	0,749	0,420	0,484
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,678	0,076	0,093	0,652	0,876
	Verbesserungsrate	0,545	0,286	NC	0,464	0,683
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,370	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,542	0,185	0,051	0,756	0,807
	Verbesserungsrate	0,802	0,841	NC	NC	0,491
Schmerzen in der Brust[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,241	0,669	0,415	0,927	0,557
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,333	0,910	0,898	0,614	0,577
	Verbesserungsrate	**0,007**	0,807	NC	0,845	0,417
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,636	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,347	0,607	0,976	0,433	0,540
	Verbesserungsrate	0,093	0,883	NC	0,482	NC

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
Schmerzmedikation[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,130	0,510	1,000	0,130	0,694
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	0,172	0,673	0,999	0,471	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Wunder Mund[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,089	0,243	0,364	0,056	0,421
	Zeit bis zur Verschlechterung	**0,008**	0,793	0,652	0,138	0,906
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	**0,018**	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	**0,022**	0,655	0,373	0,032	0,802
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Fatigue[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,463	0,110	0,789	0,764	0,323
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,460	0,107	0,354	0,742	0,662
	Verbesserungsrate	0,112	0,697	NC	0,647	0,677
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,607	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,890	0,066	0,227	0,573	0,687
	Verbesserungsrate	0,399	0,646	NC	0,419	0,381
Übelkeit und Erbrechen[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,613	**0,044**	0,092	0,416	0,148
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,513	0,249	0,063	0,088	**0,017**
	Verbesserungsrate	0,874	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,301	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,752	0,216	0,063	0,467	**0,015**
	Verbesserungsrate	0,927	NC	NC	NC	NC
Schmerzen[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,503	0,496	0,752	0,748	0,946
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,841	0,666	NC	0,400	0,333
	Verbesserungsrate	0,339	0,599	NC	0,100	0,662
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,393	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,920	0,667	NC	0,551	0,869
	Verbesserungsrate	0,877	0,295	NC	0,182	0,499
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome						
Appetitverlust[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,978	0,290	0,191	0,859	0,981
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,181	0,933	NC	0,862	0,462
	Verbesserungsrate	0,763	0,873	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,825	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,293	0,690	NC	0,760	0,271
	Verbesserungsrate	0,951	0,776	NC	NC	NC
Diarrhö[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,050	0,102	0,210	0,928	0,134
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,217	0,805	NC	0,298	0,768
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,857	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
Dyspnoe[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,093	0,096	0,705	0,832	0,959
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,206	**0,048**	NC	0,558	0,553
	Verbesserungsrate	0,342	0,487	NC	0,799	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,669	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,174	**0,035**	NC	0,084	0,759
	Verbesserungsrate	0,442	NC	NC	0,523	NC
Finanzielle Schwierigkeiten[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,162	0,917	0,575	0,955	0,653
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,952	0,697	NC	0,465	0,779
	Verbesserungsrate	NC	**0,036**	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,789	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,549	NC	NC	0,649	0,560
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Schlaflosigkeit[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,633	**0,030**	0,888	0,761	0,099
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,574	0,792	NC	0,928	0,437
	Verbesserungsrate	0,606	0,471	NC	0,884	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,341	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,373	0,923	NC	0,522	0,589
	Verbesserungsrate	0,895	NC	NC	NC	NC
Verstopfung[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,385	0,590	0,391	0,866	0,895
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,403	0,925	NC	0,937	0,463
	Verbesserungsrate	0,918	NC	NC	0,570	NC

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,830	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,399	0,166	NC	0,792	0,937
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	**0,017**	0,276	0,590	0,556	0,322
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,984	**0,035**	NC	0,878	**0,032**
	Verbesserungsrate	0,221	0,445	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,256	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,342	0,065	NC	0,342	0,094
	Verbesserungsrate	0,164	0,719	NC	NC	0,884
Physische Funktion[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,641	0,288	0,993	0,898	0,244
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,214	0,062	NC	0,569	**0,012**
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,465	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,276	**0,020**	NC	0,732	**0,020**
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Rollenfunktion[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,657	0,342	0,836	0,981	0,675
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,417	0,555	NC	0,999	0,844
	Verbesserungsrate	0,671	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,885	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,779	0,124	0,376	0,756	0,992
	Verbesserungsrate	0,698	NC	NC	NC	0,085

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
Emotionale Funktion[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,938	0,298	0,699	0,909	0,915
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,870	0,487	NC	0,688	0,194
	Verbesserungsrate	0,028	0,507	NC	0,866	0,874
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,486	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,705	NC	NC	0,898	0,562
	Verbesserungsrate	0,737	0,908	NC	0,727	0,075
Kognitive Funktion[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	**0,038**	0,458	0,801	0,634	0,100
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,105	0,859	0,845	0,353	0,176
	Verbesserungsrate	0,909	NC	NC	NC	0,613
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,250	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,360	0,463	0,623	0,331	0,185
	Verbesserungsrate	0,672	0,657	NC	NC	0,465
Soziale Funktion[a]						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,804	**0,049**	0,996	0,690	0,356
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,691	0,233	0,509	0,429	0,264
	Verbesserungsrate	0,894	NC	NC	NC	NC
bis Therapie-abbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,765	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,835	0,061	0,892	0,495	0,142
	Verbesserungsrate	0,972	0,998	NC	NC	0,770

Endpunkt		**Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)**	**Geplante platinhaltige Kombinations chemo-therapie vor Randomi-sierung: Carboplatin vs. Cisplatin**	**Region (Asien vs. Nord-Amerika vs. Europa vs. restliche Welt)**	**T790M-Mutations-status im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)**	**WHO PS zu Studien-beginn (0 vs. 1)**
EQ-5D-5L						
Visuelle Analogskala[a]						
bis Woche 24	Zeit bis zur Verschlechterung	0,527	0,591	NC	0,827	0,749
bis Therapie-abbruch	Zeit bis zur Verschlechterung	0,901	0,552	0,473	0,811	0,944
Sicherheit						
UE[b]	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,179	0,286	0,912	0,224	0,921
	Inzidenzdichte-verhältnis	**0,005**	**0,003**	**0,046**	0,086	0,075
SUE[b]	Häufigkeit	0,968	0,850	0,227	0,208	0,571
	Zeit bis zum UE	0,781	0,999	0,330	0,285	0,404
	Inzidenzdichte-verhältnis	0,751	0,967	0,329	0,340	0,278
Therapie-abbruch aufgrund UE[b]	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichte-verhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
UE CTCAE Grad ≥3[b]	Häufigkeit	0,698	0,609	0,339	0,083	0,826
	Zeit bis zum UE	0,667	0,738	0,282	0,110	0,599
	Inzidenzdichte-verhältnis	0,716	0,801	0,258	0,106	0,389

a: Datenschnitt DCO1: 15.04.2016

b: Datenschnitt DCO2: 02.09.2016

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; NC: Nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PS: Performance Status; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Zeit bis zum zweiten Progress; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: TDT: Zeit bis zum Therapie-abbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; WHO: World Health Organization

Quelle: Nachberechnungen AURA3 (119-121, 124)

Die Interaktionstests lieferten für keine Subgruppe über mehrere patientenrelevante Endpunkte hinweg einen p-Wert <0,05, sodass von keinem Beleg für eine Effektmodifikation ausgegangen wird und somit keine Subgruppenanalysen im Detail dargestellt werden.

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.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene AURA3-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Vergleichsstudie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie untersucht wurden. In die Studie waren erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation eingeschlossen, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erlitten haben und bei denen die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte. Die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib erfolgte im Vergleich zur zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes: Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) auf der Grundlage aktueller klinischer Evidenz zu den in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten. Diese Ergebnisse sind uneingeschränkt auch auf die vom G-BA benannte zVT Best Supportive Care übertragbar.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte ein numerischer Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib nachgewiesen werden (DCO2: 02.09.2016). Es konnte bislang noch keine mediane Überlebenszeit erreicht werden. Bis zum letzten Datenschnitt waren im Osimertinib-Arm 24,7% der Patienten und 28,6% der Patienten im Chemotherapie-Arm verstorben. Trotz der geringen Ereignisraten zeigen die Ergebnisse jedoch, dass die Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib bereits von einem numerischen Überlebensvorteil profitierten (HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130).

Bei der Interpretation des Gesamtüberlebens ist zu berücksichtigen, dass im Vergleichsarm der AURA3-Studie ein Wechsel der Behandlung zu der Osimertinib-Behandlung erlaubt war (DCO2: 94 Patienten (67,1%)). Somit profitierten die Patienten des Chemotherapie-Arms von einer Weiterbehandlung mit Osimertinib, was nahelegt, dass der wahre Überlebensvorteil von Osimertinib deutlich höher ist.

Um den Effekt des Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe zu Osimertinib abzuschätzen, werden ergänzend aktualisierte Daten aus dem adjustierten historischen Vergleich auf Basis der Phase-II-Studien zu Osimertinib einerseits und des Vergleichsarm der IMPRESS-Studie – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT – andererseits dargestellt, welche hinsichtlich des Cross-Overs nicht verzerrt sind. Der adjustierte historische Vergleich wurde für Patienten durchgeführt, die nach einer EGFR-TKI-Behandlung einen Krankheitsprogress

erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag. Da auch für IMPRESS die patientenindividuellen Informationen verfügbar waren, konnte, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline mithilfe eines Propensity Score Matchings, einem anerkannten statistischen Verfahren, entsprechend adjustiert werden, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren. Die Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs sind konsistent mit der AURA3-Studie und bestätigen die Annahme, dass der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des Therapiewechsels zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist. Sie stützen somit den auf Grundlage der AURA3-Studie gezeigten numerischen Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben war für Patienten des Osimertinib-Arms von 10,05 Monaten gegenüber lediglich 4,37 Monaten im Vergleich zum Chemotherapie-Arm verlängert (HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); p<0,001). Dies entspricht somit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 63% für das Auftreten eines Tumorprogresses zugunsten von Osimertinib. Der Vorteil zugunsten von Osimertinib stellte sich auch bezogen auf ZNS-Metastasen konsistent dar. Die Risikoreduktion für die Progression der Hirnmetastasen unter Osimertinib-Therapie betrug 68% (HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); p=0,004), das mediane progressionsfreie Überleben in Bezug auf ZNS-Metastasen war 11,7 Monate im Osimertinib-Arm und 5,6 Monate im Chemotherapie-Arm.

Die Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für NSCLC-Patienten wird überdies durch ein Regressionsmodell verdeutlicht, das eine starke Assoziation zwischen Krankheitsprogression und dem Gesamtüberleben in der AURA3-Studie nachweist, sodass für progrediente Patienten ein um mindestens 6-fach erhöhtes Risiko zu versterben besteht.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Eine erste Folgetherapie erhielten zum Datenschnitt vom 02.09.2016 47,0% (131) der Patienten des Osimertinib-Arms gegenüber 83,6% (117) der Patienten des Chemotherapie-Arms. Die mediane Zeit bis zu dieser ersten Folgetherapie betrug 16,92 Monate im Osimertinib-Arm und im Chemotherapie-Arm 5,72 Monate. Für Patienten, die Osimertinib erhielten, war somit das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten im Vergleich zu Patienten, die mit platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) behandelt wurden, um 76% statistisch signifikant reduziert (HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); p<0,001).

Zeit bis zum zweiten Progress und Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

Die mediane Zeit bis zum zweiten Progress war in den Behandlungsarmen vergleichbar und betrug im Osimertinib-Arm 13,24 Monate und im Chemotherapie-Arm 14,19 Monate (HR (95%-KI): 1,07 (0,79; 1,46); p=0,683). Auch bezüglich der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (HR (95%-KI): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244).

Zeit bis zum Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch wurde zum Datenschnitt vom 02.09.2016 für 54,8% der Patienten des Osimertinib-Arms gegenüber 93,6% der Patienten des Chemotherapie-Arms berichtet. Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch betrug 13,80 Monate im Osimertinib-Arm und im Chemotherapie-Arm 3,75 Monate (HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); p<0,001).

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

In der AURA3-Studie zeigte sich, dass Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger auf die Behandlung ansprachen, wobei unter Osimertinib insgesamt sehr hohe Tumoransprechraten beobachtet wurden. In der Gesamtschau war unter Osimertinib die Chance auf ein Tumoransprechen mindestens fünfmal höher im Vergleich zu einer Chemotherapie (OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); p<0,001). Konsistent dazu wurde auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate der ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); p=0,014).

In Einklang mit den oben beschriebenen Ergebnissen führte die Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie auch zu einer um etwa 19 Prozentpunkte signifikant verbesserten Krankheitskontrollrate (OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); p<0,001).

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde mithilfe der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 über 70%. Für den Endpunkt Symptomatik wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

<u>Analysezeitraum bis Woche 24</u>

Für die Krankheitssymptome, die anhand des EORTC QLQ-LC13 erfasst wurden, zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zVT. Für die Symptome *Dyspnoe*, *Dysphagie*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Husten*, *periphere Neuropathie*, sowie *Schmerzen im Arm oder in der Schulter*, *Schmerzen in der Brust*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *wunder Mund* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die Krankheitssymptomatik zeigte sich auch in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte. Eine Verschlechterung der Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *Schmerzen in der Brust* trat bei Patienten unter Chemotherapie häufiger auf, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle

unter Osimertinib bedeutet. Eine Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte wurde bei Patienten des Osimertinib-Arms häufiger berichtet. Für die Symptome *Dyspnoe*, *Hämoptyse* und *periphere Neuropathie* bestand eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung des jeweiligen Symptoms um mindestens zehn Punkte, wenn die Patienten mit Osimertinib behandelt wurden.

Auch für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib. In den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *Schmerzen*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Einzig für das Symptom *Diarrhö* wurde für Patienten des Osimertinib-Arms eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline festgestellt, während sich dieses Symptom bei Patienten des Chemotherapie-Arms verbesserte. Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte ergab sich für die Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *finanzielle Schwierigkeiten*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung*, welche bei Patienten unter Chemotherapie häufiger auftrat, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle unter Osimertinib bedeutet. Nur bei dem Symptom *Diarrhö* trat der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Osimertinib-Arm statistisch signifikant früher ein als im Chemotherapie-Arm. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde in den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* und *Schmerzen* sowie in den Einzelsymptomen *Appetitverlust*, *Dyspnoe* und *Schlaflosigkeit* wurde bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger beobachtet, somit war die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte unter Osimertinib statistisch signifikant höher.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse zeigen in der Gesamtschau ein zu der Analyse bis Woche 24 konsistentes Bild und stützen die Aussagen zur Symptomatik.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 konnte eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für die Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* sowie *Schmerzen in der Brust* bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet werden, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen des Analysezeitraums bis Woche 24. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde für die Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Husten*, *periphere Neuropathie*, *Schmerzen im Arm oder in der Schulter*,

Schmerzen in anderen Körperteilen, *Schmerzen in der Brust* und *wunder Mund* wurde bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm festgestellt, sodass die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, statistisch signifikant höher ist.

Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch für die Symptomskalen *Fatigue* und *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* und *Verstopfung* vergleichbar mit den Ergebnissen des Analysezeitraums bis Woche 24. Auch das statistisch signifikant frühere Auftreten des Symptoms *Diarrhö* im Osimertinib-Arm wurde in beiden Analysezeiträumen beobachtet. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde für sämtliche Symptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm beobachtet. Die einzige Ausnahme war das Symptom *Diarrhö*, dessen Chance auf eine Verbesserung in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig gegeben war.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe des krankheitsspezifischen und validierten Fragebogens QLQ-C30 der EORTC sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 über 70%. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

<u>Analysezeitraum bis Woche 24</u>

Für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* trat bei Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger und zudem bei Patienten unter Osimertinib zu einem statistisch signifikant späteren Zeitpunkt auf. Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der Verbesserungsrate. In den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion* und *soziale Funktion* bestand für Patienten des Osimertinib-Arms eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte. Lediglich in der Skala *kognitive Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie (Osimertinib-Arm 13,8 Monate; Chemotherapie-Arm: 3,7 Monate) einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse spiegeln in der Gesamtschau ein ähnliches Bild wider und stützen die Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* wurde bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Lediglich in der Skala *emotionale Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Auch für den Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch lag eine statistisch signifikant höhere Chance eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens zehn Punkte in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* für Patienten vor, die mit Osimertinib behandelt wurden.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der EQ-5D-VAS. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im OsimertinibArm in den Zeiträumen bis zur Woche 24 sowie bis zum Therapieabbruch statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm auf. Der numerische Vorteil in der Zeit bis zur Verschlechterung um zehn Punkte zugunsten von Osimertinib war jedoch nicht statistisch signifikant.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Chemotherapie: 99,3%). Da die Analyse der naiven Häufigkeit aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt von Osimertinib zu untersuchen. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie der Inzidenzdichte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001; IDR (95%): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001). In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, der nicht statistisch signifikant war (Osimertinib: 23,3%; Chemotherapie: 25,7%; OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587). Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI: 0,47

(0,31; 0,73); p<0,001; IDR (95%): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001). Ein *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* trat im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten numerisch häufiger auf (Osimertinib: 7,9%; Chemotherapie: 11,0%). Bei der Betrachtung der expositions-zeitadjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015; IDR (95%): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001). Für die *unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3* für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, bereits bei der Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein statistisch signifikanter Vorteil berichtet (Osimertinib: 29,4%; Chemotherapie: 47,1%; OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib bestätigte sich in den expositionszeitadjustierten Analysen (HR (95%-KI: 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001; IDR (95%): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001).

Für die *unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3,* die mit einer Häufigkeit von ≥5% auftraten waren *verminderte Neutrophilenzahl*, *Anämien* und *Neutropenien*. Eine *verminderte Neutrophilenzahl* wurde unter Osimertinib statistisch signifikant seltener beobachtet als bei Patienten im Chemotherapie-Arm (OR (95%-KI): 0,21 (0,05; 0,64); p=0,006). Die expositionszeitadjustierten Analysen bestätigten den Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,13 (0,03; 0,41); p<0,001; IDR (95%): 0,095 (0,026; 0,292); p<0,001). *Anämien* traten bei Patienten des Chemotherapie-Arms im Vergleich zu jenen des Osimertinib-Arms statistisch signifikant häufiger auf (OR (95%-KI): 0,06 (0,01; 0,21); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib wird durch die expositionsadjustierten Analysen bestätigt (HR (95%-KI): 0,04 (0,01; 0,16); p<0,001; IDR (95%): 0,029 (0,005; 0,103); p<0,001). *Neutropenien* wurden unter Osimertinib für einen statistisch signifikant kleineren Anteil an Patienten berichtet im Vergleich zum Chemotherapie-Arm (OR (95%-KI): 0,06 (0,00; 0,32); p<0,001). Dieser Vorteil zugunsten von Osimertinib wird sowohl durch das reduzierte Risiko Neutropenien zu erleiden (HR (95%-KI): 0,04; 0,00; 0,24); p<0,001) als auch durch die Analyse der Inzidenzdichteverhältnisse (IDR (95%): 0,028 (0,001; 0,150); p<0,001) unterstrichen.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% waren *akneiforme Dermatitis, Anämie, Asthenie, Diarrhö, Dyspnoe, Erbrechen, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Fatigue, Fieber, Husten, Infektion der oberen Atemwege, Juckreiz, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Neutropenie, Paronychie, peripheres Ödem, Rücken-schmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, Unwohlsein, verminderte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, verminderter Appetit* und *Verstopfung*.

Für die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse Diarrhö, Hauteffekte* und *Nageleffekte* wurden unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger Ereignisse berichtet als im Chemotherapie-Arm. Das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses war zudem unter Osimertinib im Vergleich zur zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) statistisch signifikant reduziert. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse *interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonie, kardiale Effekte (QT), kardiale Effekte (Herzversagen), Hämorrhagien, febrile Neutropenie, Knochenmarksuppression, renale*

unerwünschte Ereignisse, *Verdauungsstörung* und *Sodbrennen*, *Alopezie* und *Infektionen* waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Bezüglich der *inflammatorischen Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes*, *Augeneffekte*, *embolischen Schlaganfälle* und *venösen Thromboembolien*, *Thromboembolien* und *Neuropathie* wurden numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Bei Betrachtung der expositionszeitadjustierten Analysen war die Anzahl der Patienten mit einem ersten Ereignis pro Patientenjahr unter Risiko im Osimertinib-Arm jedoch statistisch signifikant niedriger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm. Für die *hämatologischen unerwünschten Ereignisse* sowie *Asthenie*, *Anorexie*, *Übelkeit*, *Erbrechen*, *Verstopfung* und *Geschmacksstörung* wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Osimertinib berichtet. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses und die Inzidenzdichteverhältnisse bestätigten den statistisch signifikanten Vorteil von Osimertinib gegenüber der zVT.

Somit ist das Risiko an einem beliebigen Zeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden für Patienten im Osimertinib-Arm bei Betrachtung aller oben beschriebenen Kategorien statistisch signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm.

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.

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.

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 4-71: 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 4-72: 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.

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-75: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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.

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.

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.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Paralleität 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.

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 4-77: 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 4-78: 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.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-79: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/ nein)**	**Sponsor (ja/ nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
NCT01802632 (D5160C00001; ***AURA***)	Ja	Ja	Laufend[a] (in Nachbeobachtung)	**Phase-I/II-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Der erste Patient wurde am 06.03.2013 (Ph I) bzw. am 14.05.2014 (AURAex, Ph II) behandelt. <u>DCO für AURA, Ph I:</u> 02.12.2014 01.05.2015 01.11.2015 01.11.2016 <u>DCO für AURAex, Ph II:</u> 09.01.2015 01.05.2015 01.11.2015 01.11.2016	• **AURA, Ph I**: 20-240 mg Osimertinib als Kapsel/Tablette (Dosiseskalation und -expansion) • **AURA, Ph II (AURAex)** : 80 mg Osimertinib als Tablette (Dosisextension)
NCT02094261 (D5160C00002; ***AURA2***)	Ja	Ja	Laufend[a] (in Nachbeobachtung)	**Phase-II-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Der erste Patient wurde am 13.06.2014 behandelt.	• 80 mg Osimertinib als Tablette

Studie	Zulassungs-studie (ja/ nein)	Sponsor (ja/ nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				DCO: 09.01.2015 01.05.2015 01.11.2015 01.11.2016	
NCT02442349 (D5160C00017; ***AURA17***)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Phase-II-Studie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Der erste Patient wurde am 22.06.2015 behandelt. DCO: 04.03.2016	• 80 mg Osimertinib als Tablette
NCT02451852 (D5160C00021)	Nein	Ja	Abgeschlossen	**US Expanded Access Program:** Eine konkrete Studiendauer liegt nicht vor. Das Ende ist definiert als der Tag, an dem der letzte Patient, der eine Behandlung mit Osimertinib gemäß Studienprotokoll erhält, zur letzten Visite kommt.	• 80 mg Osimertinib als Tablette
AZD9291 CUP	Nein	Ja	Laufend	**AZD9291 Compassionate Use Programm:** Bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit im deutschen Markt.	• 80 mg Osimertinib als Tablette
NCT02474355 (D5160C00022; ***ASTRIS***)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Beobachtungsstudie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib, erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis zu einer Progression gemäß RECIST-Kriterien, kann jedoch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert.	• 80 mg Osimertinib als Tablette

Studie	**Zulassungs-studie (ja/ nein)**	**Sponsor (ja/ nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Januar 2019	
NCT02777567 (D5160R00009; **KOREA study**)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Beobachtungsstudie:** Keine maximale Behandlungsdauer; Die Behandlung mit Osimertinib erfolgt bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder bis der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von der Behandlung nicht mehr profitiert. Voraussichtlicher DCO für den primären Endpunkt: Q1 2020	• 80 mg Osimertinib als Tablette
NCT02997501 (D5160C00042; Companion Studie zu ASTRIS)	Nein	Ja	Laufend[a]	**Phase-III-Studie:** Keine Informationen verfügbar	• Osimertinib
JPRN-UMIN000022553	Nein	Ja	Laufend	**Phase-II-Studie:** Keine Informationen verfügbar	• 80 mg Osimertinib
JPRN-UMIN000022076	Nein	Ja	Laufend	**Phase-II-Studie:** Keine Informationen verfügbar	• 80 mg Osimertinib

a: Angaben gemäß clinicaltrials.gov (Abrufdatum: 03.03.2017).

Die Zulassung von Osimertinib erfolgte am 02.02.2016 auf Basis der einarmigen Studien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) im Zuge eines beschleunigten Verfahrens.

CUP: Compassionate Use Programm; DCO: Datenschnitt; mg: Milligramm; Ph: Phase; Q: Quartal; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; US: United States

Stand der Information: 03.03.2017

Tabelle 4-80: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
NCT02442349 (D5160C00017; ***AURA17***)	Nicht in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar).
NCT02451852 (D5160C00021)	Keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar (Keine systematische Datenerhebung).
AZD9291 CUP	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet (Keine systematische Datenerhebung).
NCT02474355 (D5160C00022; ***ASTRIS***)	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
NCT02777567 (D5160R00009; **KOREA study**)	Nicht in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation (Nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar).
NCT02997501 (D5160C00042; Companion Studie zu ASTRIS)	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
JPRN-UMIN000022553	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.
JPRN-UMIN000022076	Studie ist noch nicht abgeschlossen, bislang wurden noch keine Daten berichtet.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 4-11: 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 07.03.2017 statt und erzielte insgesamt 413 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=83) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 330 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 306 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der übrigen 24 Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Von diesen wurden 23 Publikationen ebenfalls als nicht relevant eingestuft (Anhang 4-C).

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert:

Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2016;17(12):1643-1652. (125)

Weitere Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Abbildung 4-12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) fand am 07.03.2017 statt und erzielte insgesamt 4.517 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=1.131) wurden Titel und Zusammenfassung (Abstract) der verbleibenden 3.386 Publikationen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet. Hierbei wurden 3.298 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Zur Bewertung der übrigen 88 Publikationen wurde der Volltext gesichtet. Von diesen wurden 87 Publikationen ebenfalls als nicht relevant eingestuft. Diese sind in Anhang 4-C unter Angabe des Ausschlussgrundes gelistet.

Es wurde eine Publikation zu einer Studie mit Therapien, die der vom G-BA benannten zVT entsprechen, identifiziert:

Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2015; 16(8): 990-8. (62)

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 4-79) 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 4-81: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
NCT01802632 (D5160C00001; ***AURA***)	clinicaltrials.gov (126), clinicaltrialsregister.eu (127), ICTRP (128), PharmNet.Bund (129)	Ja	Ja[b]	Laufend (in Nachbeobachtung)
NCT02094261 (D5160C00002; ***AURA2***)	clinicaltrials.gov (130), clinicaltrialsregister.eu (131), ICTRP (132)	Ja	Ja	Laufend (in Nachbeobachtung)

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 sich auf die Phase I und werden daher in diesem Modul nicht weiter berücksichtigt.

ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform Search Portal

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-81 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: 03.02.2017

Weitere Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zVT

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
NCT01544179 (D791LC00001; ***IMPRESS***)	clinicaltrials.gov (133), clinicaltrialsregister.eu (134), ICTRP (135), PharmNet.Bund (136)	Nein[b]	Ja	Laufend (in Nachbeobachtung für den Endpunkt OS)

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.
b: Die IMPRESS-Studie ist ebenfalls eine von AstraZeneca gesponserte RCT. Diese wurde jedoch nicht in die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen, da sie keine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sondern mit einer Therapie, die der vom G-BA zVT entspricht, darstellt. Die Studiendokumente der IMPRESS-Studie sind gleichwohl in Modul 5 analog zu den Dokumenten der anderen Studien abgelegt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, OS: Gesamtüberleben, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-82 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: 03.03.2017

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-83: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Osimertinib						
AURAex	Ja	Ja	Nein	Ja (73)	Ja (126-129)	Ja[b] (137)
AURA2	Ja	Ja	Nein	Ja (72)	Ja (130-132)	Ja (125)
Studien mit zVT						
IMPRESS[c]	Nein	Ja	Nein	Ja (75)	Ja (133-136)	Ja (62)

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.

b: Die Vollpublikation zur AURA-Studie bezieht sich auf die Phase II und wurde händisch identifiziert, da sie zum Zeitpunkt der Literaturrecherche noch nicht in die Datenbanken aufgenommen war.

z.B.: Zum Bespiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die AURA- (D5160C00001) und die AURA2-Studie (D5160C0002) sind die pivotalen Studien, die der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib zugrunde liegen. Die AURA-Studie besteht aus einem zweistufigen Phase-I-Teil und einem Phase-II-Extensionsteil, welcher in diesem Modul als AURAex (D5160C00001, Ph II) bezeichnet wird. Die beiden nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-84, Tabelle 4-85) enthalten in Bezug auf die Studie mit Osimertinib nur Angaben zur AURAex- und AURA2-Studie. In Tabelle 4-86 sind jedoch neben den Patientencharakteristika der AURAex- und AURA2-Studie auch die der aggregierten Auswertung AURApool aufgeführt.

Tabelle 4-84: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

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

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

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				(wenn Therapieabbruch vor Progression)		
2L: Zweitlinie; ≥3L: Drittlinie oder spätere Therapielinien; Cis: Cisplatin; d: Tage; etc.: Et Cetera; DCR: Krankheitskontrollrate; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; mg: Milligramm; mind. Mindestens; n: Patientenanzahl; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; Ph: Phase; Pmx: Pemetrexed; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UK: United Kingdom; USA: United States of America; z.B: Zum Beispiel Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (64, 65, 67-73, 75, 138)						

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AURAex	80 mg Osimertinib, p.o. als Tablette	Nicht zutreffend	**Screening-Phase:** 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll (70) erlaubt waren. Sämtliche Behandlungen wurden während der Screening- und Behandlungsphase im eCRF erfasst. **Behandlungsphase:** Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; Patienten sollten mindestens 1 Stunde vor der Einnahme und 2 Stunden danach keine Nahrung zu sich nehmen. Die Behandlung fand in Zyklen à 21 d (Zyklus 1-6) bzw. 42 d (ab Zyklus 7) ohne zeitliche Begrenzung statt. Die Einnahme der Prüfsubstanz konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden: • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) • Bestätigte Krankheitsprogression • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllten **Safety-Follow-up-Phase**: Nach dauerhaften Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen. **Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase:** Nach Absetzen der Prüfsubstanz erfolgte eine zeitlich unbeschränkte Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase in der der Überlebensstatus sowie weitere anti-neoplastischen Therapien erfasst wurden.

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AURA2	80 mg Osimertinib p.o. als Tablette	Nicht zutreffend	**Screening-Phase:** 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll erlaubt waren (71). Sämtliche Behandlungen wurden während der Screening- und Behandlungsphase im eCRF erfasst. **Behandlungsphase:** Einmal tägliche Einnahme von Osimertinib als Tablette; Patienten sollten mindestens 1 Stunde vor der Einnahme und 2 Stunden nach keine Nahrung zu sich nehmen. Die Behandlung fand in Zyklen à 21 d (Zyklus 1-6) bzw. 42 d (ab Zyklus 7) ohne zeitliche Begrenzung statt. Die Einnahme der Prüfsubstanz konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden: • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Schwangerschaft • Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) • Bestätigte Krankheitsprogression • Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllten **Safety-Follow-up-Phase**: Nach dauerhaften Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 28-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen. **Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase:** Nach Absetzen der Prüfsubstanz und bestätigter Progression erfolgte eine zeitlich unbeschränkte Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase, in der folgende Daten erhoben wurden: im Abstand von 3 bzw. 6 Wochen Daten zur Lebensqualität und Symptomatik, -weitere anti-neoplastischen Therapien, das Therapieansprechen und Informationen zu einer erneuten Progression sowie der Überlebensstatus.

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
IMPRESS	250 mg Gefitinib p.o. +500 mg/m^2 (KOF) Pemetrexed (i.v.) +75 mg/m^2 (KOF) Cisplatin (i.v.)	Placebo (p.o.) +500 mg/m^2 (KOF) Pemetrexed (i.v.) +75 mg/m^2 (KOF) Cisplatin (i.v.)	**Screening-Phase:** 4-wöchige Screening-Phase, in der Begleitmedikationen gemäß Studienprotokoll erlaubt waren (65). Bestrahlung von Knochenmetastasen musste bis zwei Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen worden sein. **Behandlungsphase:** Einmal tägliche Einnahme von Gefitinib in Tablettenform oder der Placebo-Tablette; Patienten sollten die Medikation nach Möglichkeit morgens vor dem Essen oder beim Essen einnehmen. Die Kombinationschemotherapie erfolgte in max. 6 Zyklen à 3 Wochen, wobei Pemetrexed und Cisplatin jeweils am ersten Tag eines Zyklus wie folgt verabreicht wurden: 1. 500 mg/m^2 (KOF) Pemetrexed (i.v.) in einem Zeitraum von 10 min. 2. Danach in einem Abstand von 30 min 75 mg/m^2 (KOF) Cisplatin (i.v.) in einem Zeitraum von 2 Stunden Patienten erhielten zusätzlich eine anti-emetische Behandlung und wurden ausreichend hydriert. Außerdem wurde eine Kortikosteroid-Behandlung empfohlen, um das Auftreten und den Schweregrad von Hautreaktionen zu reduzieren. Ebenso erhielten die Patienten eine Vitaminbehandlung mit Folsäure (täglich 350-1.000 mg p.o.) und Vitamin B12 (1.000 mg i.m.). Die Einnahme der Prüfsubstanz (Gefitinib oder Placebo) konnte unter folgenden Umständen unterbrochen oder beendet werden: • Freie Entscheidung des Patienten • Auftreten von UE • Risiko für Patienten (nach Einschätzung des Prüfarztes) • Schwerwiegende Protokollverletzung • Bestätigte Krankheitsprogression durch RECIST 1.1; symptomatische Verschlechterung musste durch eine zusätzliche radiologische Untersuchung bestätigt werden.

Studie	**Arm 1**	**Arm 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzung mit der Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllten • Keine Kontaktmöglichkeit des Patienten in der Follow-up-Phase (Lost to Follow-up) **Safety-Follow-up-Phase**: Bei permanentem Therapieabbruch erfolgte nach der letzten Dosis eine 30-tägige Safety-Follow-up-Phase, um bestehende UE nachzuverfolgen sowie neue in diesem Zeitraum zu erfassen. **Post-Treatment-Follow-up-Phase:** Bei Patienten mit Therapieabbruch vor einer bestätigten Krankheitsprogression, wurde der Tumorstatus weiterhin alle 6 Wochen mittels bildgebender Verfahren bis zum Auftreten einer bestätigten Progression nach RECIST evaluiert. **Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase:** Bei einem Therapieabbruch nach bestätigter Progression folgte eine Post-Progression-Survival-Follow-up-Phase, in der alle 8 Wochen Informationen zum Überlebensstatus des Patienten dokumentiert wurden. **Survival-Follow-up post Primary DCO:** Nach dem primären DCO wurden, sofern möglich, weiterhin Daten zum Gesamtüberleben der Patienten erhoben.

bzw.: Beziehungsweise; d: Tag; DCO: Datenschnitt; eCRF: Elektronischer Prüfbogen; EGFRm: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptormutationspositiv; EGFRwt: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor Wildtyp; etc.: Et cetera; ; min: Minute; ggf.: Gegebenenfalls; i.m.: Intramuskulär; i.v.: Intravenös; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Per Os; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; z.B.: Zum Beispiel

Quelle: Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan AURAex, AURA2 und IMPRESS (64, 65, 67-73, 75, 138), Soria 2015 (62)

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien AURAex, AURA2, AURApool und IMPRESS - weitere Untersuchungen

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Demografische Angaben				
Anzahl (N) Studienteilnehmer	**Gesamt:** n=201 **2L:** n=61 **≥3L:** n=140	**Gesamt:** n=210 **2L:** n=68 **≥3L:** n=142	**Gesamt:** n=411 **2L:** n=129 **≥3L:** n=282	**Gesamt:** n=265 **2L (Gefitinib):** n=133 **2L (Placebo):** n=132
Alter in Jahren Median (Min, Max)	**Gesamt:** 62 (37, 89) **2L:** 61 (45, 89) **≥3L:** 63 (37, 84)	**Gesamt:** 64 (35, 88) **2L:** 64,5 (36, 88) **≥3L:** 63,5 (25, 84)	**Gesamt:** 63 (35, 89) **2L:** 62 (36, 89) **≥3L:** 63 (35, 84)	**Gesamt:** 59 (33, 79) **2L (Gefitinib):** 60 (33, 79) **2L (Placebo):** 58 (35, 79)
Altersgruppe in Jahren N (%)	**Gesamt:** • <50: 30 (14,9) • ≥50 bis <65: 86 (42,8) • ≥65 bis <75: 64 (31,8) • ≥75: 21 (10,4) **2L:** • <50: 5 (8,2) • ≥50 bis <65: 29 (47,5) • ≥65 bis <75: 18 (29,5) • ≥75: 9 (14,8) **≥3L:** • <50: 25 (17,9) • ≥50 bis <65: 57 (40,7) • ≥65 bis <75: 46 (32,9) • ≥75: 12 (8,6)	**Gesamt:** • <50: 20 (9,5) • ≥50 bis <65: 88 (41,9) • ≥65 bis <75: 69 (32,9) • ≥75: 33 (15,7) **2L:** • <50: 5 (7,4) • ≥50 bis <65: 29 (42,6) • ≥65 bis <75: 20 (29,4) • ≥75: 14 (20,6) **≥3L:** • <50: 15 (10,6) • ≥50 bis <65: 59 (41,5) • ≥65 bis <75: 49 (34,5) • ≥75: 19 (13,4)	**Gesamt:** • <50: 50 (12,2) • ≥50 bis <65: 174 (42,3) • ≥65 bis <75: 133 (32,4) • ≥75: 54 (13,1) **2L:** • <50: 10 (7,8) • ≥50 bis <65: 58 (45,0) • ≥65 bis <75: 38 (29,5) • ≥75: 23 (17,8) **≥3L:** • <50: 40 (14,2) • ≥50 bis <65: 116 (41,1) • ≥65 bis <75: 95 (33,7) • ≥75: 31 (11,0)	**Gesamt:** • <65: 188 (70,9) • ≥65: 77 (29,1) **2L (Gefitinib):** • <65: 90 (67,7) • ≥65: 43 (32,3) **2L (Placebo):** • <65: 98 (74,2) • ≥65: 34 (25,8)
Geschlecht N (%)	**Gesamt:** • Männlich: 68 (33,8) • Weiblich: 133 (66,2) **2L:** • Männlich: 20 (32,8) • Weiblich: 41 (67,2)	**Gesamt:** • Männlich: 64 (30,5) • Weiblich: 146 (69,5) **2L:** • Männlich: 24 (35,3) • Weiblich: 44 (64,7)	**Gesamt:** • Männlich: 132 (32,1) • Weiblich: 279 (67,9) **2L:** • Männlich: 44 (34,1) • Weiblich: 85 (65,9)	**Gesamt:** • Männlich: 94 (35,5) • Weiblich: 171 (64,5) **2L (Gefitinib):** • Männlich: 46 (34,6) • Weiblich: 87 (65,4)

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	≥3L: • Männlich: 48 (34,3) • Weiblich: 92 (65,7)	**≥3L:** • Männlich: 40 (28,2) • Weiblich: 102 (71,8)	**≥3L:** • Männlich: 88 (31,2) • Weiblich: 194 (68,8)	**2L (Placebo):** • Männlich: 48 (36,4) • Weiblich: 84 (63,6)
Raucherstatus N (%)	**Gesamt:** • Nie geraucht: 134 (66,7) • Ehemaliger Raucher: 62 (30,8) • Aktiver Raucher: 5 (2,5) **2L:** • Nie geraucht: 41 (67,2) • Ehemaliger Raucher: 20 (32,8) • Aktiver Raucher: 0 **≥3L:** • Nie geraucht: 93 (66,4) • Ehemaliger Raucher: 42 (30,0) • Aktiver Raucher: 5 (3,6)	**Gesamt:** • Nie geraucht: 160 (76,2) • Ehemaliger Raucher: 48 (22,9) • Aktiver Raucher: 2 (1,0) **2L:** • Nie geraucht: 52 (76,5) • Ehemaliger Raucher: 16 (23,5) • Aktiver Raucher: 0 **≥3L:** • Nie geraucht: 108 (76,1) • Ehemaliger Raucher: 32 (22,5) • Aktiver Raucher: 2 (1,4)	**Gesamt:** • Nie geraucht: 294 (71,5) • Ehemaliger Raucher: 110 (26,8) • Aktiver Raucher: 7 (1,7) **2L:** • Nie geraucht: 93 (72,1) • Ehemaliger Raucher: 36 (27,9) • Aktiver Raucher: 0 **≥3L:** • Nie geraucht: 201 (71,3) • Ehemaliger Raucher: 74 (26,2) • Aktiver Raucher: 7 (2,5)	**Gesamt:** • Nie geraucht: 179 (67,5) • Ehemaliger Raucher: 85 (32,1) • Aktiver Raucher: 1 (0,4) **2L (Gefitinib):** • Nie geraucht: 88 (66,2) • Ehemaliger Raucher: 44 (33,1) • Aktiver Raucher: 1 (0,8) **2L (Placebo):** • Nie geraucht: 91 (68,9) • Ehemaliger Raucher: 41 (31,1) • Aktiver Raucher: 0
Ethnie N (%)	**Gesamt:** • Weiß: 76 (38,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,5) • Asiatisch: 114 (57,3) • Andere: 4 (2,0) • Unbekannt: 4 (2,0)	**Gesamt:** • Weiß: 72 (34,3) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 3 (1,4) • Asiatisch: 132 (62,9) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,5) • Andere: 2 (1,0)	**Gesamt:** • Weiß: 148 (36,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 4 (1,0) • Asiatisch: 246 (60,1) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,2) • Andere: 6 (1,5) • Unbekannt: 4 (1,0)	**Gesamt:** • Weiß:58 (21,0) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,4) • Asiatisch: 206 (77,7)

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	2L: • Weiß: 24 (40,7) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 32 (54,2) • Andere: 1 (1,7) • Unbekannt: 2 (3,4) **≥3L:** • Weiß: 52 (37,1) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,7) • Asiatisch: 82 (58,6) • Andere: 3 (2,1) • Nicht berichtet: 2 (1,4)	**2L:** • Weiß: 26 (38,2) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 39 (57,4) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (1,5) • Andere: 2 (2,9) **≥3L:** • Weiß: 46 (32,4) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 3 (2,1) • Asiatisch: 93 (65,5) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 0 • Andere: 0	**2L:** • Weiß: 50 (39,4) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 71 (55,9) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 1 (0,8) • Andere: 3 (2,4) • Unbekannt: 2 (1,6) **≥3L:** • Weiß: 98 (34,8) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 4 (1,4) • Asiatisch: 175 (62,1) • Nativer Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner: 0 • Andere: 3 (1,1) • Unbekannt: 2 (0,7)	**2L (Gefitinib):** • Weiß: 29 (21,8) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 0 • Asiatisch: 104 (78,2) **2L (Placebo):** • Weiß: 29 (22,0) • Schwarz oder Afro-Amerikanisch: 1 (0,8) • Asiatisch: 102 (77,3)
Krankheitscharakteristika				
EGFR-Mutationen N (%)	**Gesamt:** • T790M: 197 (98,0) • Exon 19 Deletion: 142 (70,6) • L858R: 51 (25,4) • G719X: 4 (2,0) • S768I: 3 (1,5) • Exon 20 Ins.: 2 (1,0) • Nur T790M: 5 (2,5)	**Gesamt:** • T790M: 208 (99,0) • Exon 19 Deletion: 137 (65,2) • L858R: 67 (31,9) • G719X: 4 (1,9) • S768I: 3 (1,4) • Exon 20 Ins.: 1 (0,5) • Nur T790M: 1 (1,5)	**Gesamt:** • T790M: 405 (98,5) • Exon 19 Deletion: 279 (67,9) • L858R: 118 (28,7) • G719X: 8 (1,9) • S768I: 6 (1,5) • Exon 20 Ins.: 3 (0,7) • Nur T790M:6 (1,5)	**Gesamt:** • T790M (Tumor)[a]: 2 (0,8) • T790M (Plasma positiv)[a]: 142 (43,6) • T790M (Plasma negativ)[a]: 105 (40,2) • T790M (Plasma unbekannt)[a]: 14 (5,4) • Exon 19 Deletion: 171 (64,5) • L858R: 82 (30,9) • L861Q: 4 (1,5) • G719X: 4 (1,5) • S768I: 1 (0,4)

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	2L: • T790M: 59 (96,7) • Exon 19 Deletion: 44 (72,1) • L858R: 16 (26,2) • G719X: 1 (1,6) • S768I: 0 • Exon 20 Ins.: 1 (1,6) • Nur T790M: 0	**2L:** • T790M: 68 (100) • Exon 19 Deletion: 45 (66,2) • L858R: 20 (29,4) • G719X: 2 (2,9) • S768I: 1 (1,5) • Exon 20 Ins.: 0 • Nur T790M: 1 (1,5)	**2L:** • T790M: 127 (98,4) • Exon 19 Deletion: 89 (69,0) • L858R: 36 (27,9) • G719X: 3 (2,3) • S768I: 1 (0,8) • Exon 20 Ins.: 1 (0,8) • Nur T790M: 1 (0,8)	• Exon 20 Ins.: 2 (0,8) • Andere: 16 (6,0) **2L (Gefitinib):** • T790M (Tumor)[a]: 2 (1,5) • T790M (Plasma positiv)[a]: 81 (61,8) • T790M (Plasma negativ)[a]: 46 (35,1) • T790M (Plasma unbekannt)[a]: 4 (3,1) • Exon 19 Deletion: 85 (63,9) • L858R: 40 (30,1) • L861Q: 2 (1,5) • G719X: 0 • S768I: 0 • Exon 20 Ins.: 2 (1,5) • Andere: 10 (7,5)
	≥3L: • T790M: 138 (98,6) • Exon 19 Deletion: 98 (70,0) • L858R: 35 (25,0) • G719X: 3 (2,1) • S768I: 3 (2,1) • Exon 20 Ins.:1 (0,7) • Nur T790M: 5 (3,6)	**≥3L:** • T790M: 140 (98,6) • Exon 19 Deletion: 92 (64,8) • L858R: 47 (33,1) • G719X: 2 (1,4) • S768I: 2 (1,4) • Exon 20 In.:1 (0,7) • Nur T790M: 0	**≥3L:** • T790M: 278 (98,6) • Exon 19 Deletion: 190 (67,4) • L858R: 82 (29,1) • G719X: 5 (1,8) • S768I: 5 (1,8) • Exon 20 Ins.: 2 (0,7) • Nur T790M: 5 (1,8)	**2L (Placebo):** • T790M (Tumor)[a]: 0 • T790M (Plasma)[a]: 61 (46,9) • T790M (Plasma negativ)[a]: 59 (45,4) • T790M (Plasma unbekannt)[a]: 10 (7,7) • Exon 19 Deletion: 86 (65,2) • L858R: 42 (31,8) • L861Q: 2 (1,5) • G719X: 4 (3,0) • S768I: 1 (0,8) • Exon 20 Ins.: 0 • Andere: 6 (4,5)

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Krankheitsstadium N (%)	**Gesamt:** • Metastasierend: 197 (98,0) • Nur lokal fortgeschritten: 4 (2,0) **2L:** • Metastasierend: 59 (96,7) • Nur lokal fortgeschritten: 2 (3,3) **≥3L:** • Metastasierend: 138 (98,6) • Nur lokal fortgeschritten: 2 (1,4)	**Gesamt:** • Metastasierend: 198 (94,3) • Nur lokal fortgeschritten: 12 (5,7) **2L:** • Metastasierend: 64 (94,1) • Nur lokal fortgeschritten: 4 (5,9) **≥3L:** • Metastasierend: 134 (94,4) • Nur lokal fortgeschritten: 8 (5,6)	**Gesamt:** • Metastasierend: 395 (96,1) • Nur lokal fortgeschritten: 16 (3,9) **2L:** • Metastasierend: 123 (95,3) • Nur lokal fortgeschritten: 6 (4,7) **≥3L:** • Metastasierend: 272 (96,5) • Nur lokal fortgeschritten: 10 (3,5)	**Gesamt:** • Metastasierend: 243 (91,7) • Nur lokal fortgeschritten: 19 (7,2) • Fehlend: 3 (1,1) **2L (Gefitinib):** • Metastasierend: 124 (93,2) • Nur lokal fortgeschritten: 7 (5,3) • Fehlend: 2 (1,5) **2L (Placebo):** • Metastasierend: 119 (90,2) • Nur lokal fortgeschritten: 12 (9,1) • Fehlend: 1 (0,8)
WHO PS N (%)	**Gesamt:** • 0: 68 (33,8) • 1: 132 (65,7) • 2-4: 1 (0,5)	**Gesamt:** • 0: 84 (40,0) • 1: 126 (60,0) • 2-4: 0	**Gesamt:** • 0: 151 (36,7) • 1: 259 (63,0) • 2-4: 1 (0,2)	**Gesamt:** • 0: 108 (40,8) • 1: 157 (59,2) • 2-4: 0
	2L: • 0: 25 (41,0) • 1: 36 (59,0) • 2-4: 0 **≥3L:** • 0: 43 (30,7) • 1: 96 (68,6) • 2-4: 1 (0,7)	**2L:** • 0: 29 (42,6) • 1: 39 (57,4) • 2-4: 0 **≥3L:** • 0: 55 (38,7) • 1: 87 (61,3) • 2-4: 0	**2L:** • 0: 54 (41,9) • 1: 75 (58,1)) • 2-4: 0 **≥3L:** • 0: 97 (34,4) • 1: 184 (65,2) • 2-4: 1 (0,4)	**2L (Gefitinib):** • 0: 55 (41,4) • 1: 78 (58,6) • 2-4: 0 **2L (Placebo):** • 0: 53 (40,2) • 1: 79 (59,8) • 2-4: 0

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Histologischer Typ N (%)	**Gesamt:** • Adenokarzinom: 171 (85,1) • Acinäres Adenokarzinom: 11 (5,5) • Papilläres Adenokarzinom: 10 (5,0) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 3 (1,5) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,5) • Andere: 5 (2,5) **2L:** • Adenokarzinom: 54 (88,5) • Acinäres Adenokarzinom: 3 (4,9) • Papilläres Adenokarzinom: 2 (3,3) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (1,6) • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 1 (1,6)	**Gesamt:** • Squamöses Karzinom: 2 (1,0) • Adenokarzinom: 170 (81,0) • Acinäres Adenokarzinom 10 (4,8) • Papilläres Adenokarzinom 17 (8,1) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (0,5) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (1,0) • Adenosquamöses Karzinom 1 (0,5) • Andere: 7 (3,3) **2L:** • Squamöses Karzinom: 1 (1,5) • Adenokarzinom: 58 (85,3) • Acinäres Adenokarzinom: 2 (2,9) • Papilläres Adenokarzinom: 4 (5,9) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 1 (1,5) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 0 • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 2 (2,9)	**Gesamt:** • Squamöses Karzinom: 2 (0,5) • Adenokarzinom: 341 (83,0) • Acinäres Adenokarzinom: 21 (5,1) • Papilläres Adenokarzinom: 27 (6,6) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 4 (1,0) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (0,5) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,5) • Andere: 12 (2,9) **2L:** • Squamöses Karzinom: 1 (0,8) • Adenokarzinom: 112 (86,8) • Acinäres Adenokarzinom: 5 (3,9) • Papilläres Adenokarzinom: 6 (4,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (1,6) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 0 • Adenosquamöses Karzinom: 0 • Andere: 3 (2,3)	**Gesamt:** • Adenokarzinom: 244 (92,1) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 13 (4,9) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,8) • Großzellig: 2 (0,8) • Karzinom der Lunge: 1 (0,4) • Sarkomatoid: 1 (0,4) • Nicht bestimmbar: 1 (0,4) **2L (Gefitinib):** • Adenokarzinom: 119 (89,5) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 7 (5,3) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,8) • Großzellig: 2 (1,5) • Karzinom der Lunge: 1 (0,8) • Sarkomatoid: 1 (0,8) • Nicht bestimmbar: 1 (0,8)

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	≥3L: • Adenokarzinom: 117 (83,6) • Acinäres Adenokarzinom: 8 (5,7) • Papilläres Adenokarzinom: 8 (5,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (1,4) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,7) • Andere: 4 (2,9)	**≥3L:** • Squamöses Karzinom: 1 (0,7) • Adenokarzinom: 112 (78,9) • Acinäres Adenokarzinom: 8 (5,6) • Papilläres Adenokarzinom: 13 (9,2) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 0 • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (1,4) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,7) • Andere: 5 (3,5)	**≥3L:** • Squamöses Karzinom: 1 (0,4) • Adenokarzinom: 229 (81,2) • Acinäres Adenokarzinom: 16 (5,7) • Papilläres Adenokarzinom: 21 (7,4) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 2 (0,7) • Festes Adenokarzinom mit Schleimbildung: 2 (0,7) • Adenosquamöses Karzinom: 2 (0,7) • Andere: 9 (3,2)	**2L (Placebo):** • Adenokarzinom: 125 (94,7) • Bronchio-alveoläres Adenokarzinom: 6 (4,5) • Adenosquamöses Karzinom: 1 (0,8) • Großzellig: 0 • Karzinom der Lunge: 0 • Sarkomatoid: 0 • Nicht bestimmbar: 0
Hirnmetastasen N (%)	**Gesamt:** 74 (36,8) **2L:** 14 (23,0) **≥3L:** 60 (42,9)	**Gesamt:** 87 (41,4) **2L:** 22 (32,4) **≥3L:** 65 (45,8)	**Gesamt:** 162 (39,4) **2L:** 37 (28,7) **≥3L:** 125 (44,3)	**Gesamt:** 75 (28,3) **2L (Gefitinib):** 44 (33,1) **2L (Placebo):** 31 (23,5)
Angaben zu vorangegangenen Therapien				
Strahlentherapie N (%)	**Gesamt:** 103 (51,2) **2L:** 29 (39,3) **≥3L:** 79 (56,4)	**Gesamt:** 97 (46,2) **2L:** 26 (38,2) **≥3L:** 71 (50,0)	**Gesamt:** n=207 (50,4) **2L:** n=53 (41,1) **≥3L:** n=154 (54,6)	**Gesamt:** 71 (26,8) **2L (Gefitinib):** 44 (33,1) **2L (Placebo):** 27 (20,5)
Anzahl vorheriger Therapien N (%)	**Gesamt:** • 1: 61 (30,3) • 2: 49 (24,4) • 3: 33 (16,4) • 4: 22 (10,9) • 5: 14 (7,0) • >5: 22 (10,9)	**Gesamt:** • 1: 69 (32,9) • 2: 45 (21,4) • 3: 38 (18,1) • 4: 22 (10,5) • 5: 7 (3,3) • >5: 29 (13,8)	**Gesamt:** • 1: 130 (31,6) • 2: 94 (22,9) • 3: 71 (17,3) • 4: 44 (10,7) • 5: 21 (5,1) • >5: 51 (12,4)	Alle Patienten (n=265) der IMPRESS-Studie erhielten die Studienmedikation (Chemotherapie und Gefitinib oder Placebo) als Zweitlinientherapie und Gefitinib als vorangegangene Erstlinientherapie.

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	2L: • 1: 61 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 **≥3L:** • 1: 0 • 2: 49 (35,0) • 3: 33 (23,6) • 4: 22 (15,7) • 5: 14 (10,0) • >5: 22 (15,7)	**2L:** • 1: 68 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 **≥3L:** • 1: 1(0,7) • 2: 45 (31,7) • 3: 38 (26,8) • 4: 22 (15,5) • 5: 7 (4,9) • >5: 29 (20,4)	**2L:** • 1: 129 (100) • 2: 0 • 3: 0 • 4: 0 • 5: 0 • >5: 0 **≥3L:** • 1: 1 (0,4) • 2: 94 (33,3) • 3: 71 (25,2) • 4: 44 (15,6) • 5: 21 (7,4) • >5: 51 (18,1)	
Letzte Therapie N (%)	**Gesamt:** • EGFR TKI: 159 (79,1) o <30 Tage: 105 (52,2) o ≥30 Tage: 54 (26,9) • Kein EGFR TKI: 42 (20,9) **2L:** • EGFR TKI: 61 (100) o <30 Tage: 44 (72,1) o ≥30 Tage: 17 (27,9) • Kein EGFR TKI: 0 **≥3L:** • EGFR TKI: 98 (70,0) o <30 Tage: 61 (43,6) o ≥30 Tage: 37 (26,4) • Kein EGFR TKI: 42 (30,0)	**Gesamt:** • EGFR TKI: 158 (75,2) o <30 Tage: 111 (52,9) o ≥30 Tage: 47 (22,4) • Kein EGFR TKI: 52 (24,8) **2L:** • EGFR TKI: 68 (100) o <30 Tage: 44 (64,7) o ≥30 Tage: 24 (35,3) • Kein EGFR TKI: 0 **≥3L:** • EGFR TKI: 90 (63,4) o <30 Tage: 67 (47,2) o ≥30 Tage: 23 (16,2) • Kein EGFR TKI: 52 (36,6)	**Gesamt:** • EGFR TKI: 317 (77,1) o <30 Tage: 216 (52,6) o ≥30 Tage: 101 (24,6) • Kein EGFR TKI: 94 (22,9) **2L:** • EGFR TKI: 129 (100) o <30 Tage: 88 (68,2) o ≥30 Tage: 41 (31,8) • Kein EGFR TKI: 0 **≥3L:** • EGFR TKI: 188 (66,7) o <30 Tage: 128 (45,4) o ≥30 Tage: 60 (21,3) • Kein EGFR TKI: 94 (33,3)	Alle Patienten (n=265) erhielten als letzte Therapie Gefitinib.

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung N (%)	**Gesamt:** • <6 Monate: 43 (21,4) • ≥6 Monate: 158 (78,6) **2L:** • <6 Monate: 0 • ≥6 Monate: 61 (100) **≥3L:** • <6 Monate: 43 (30,7) • ≥6 Monate: 97 (69,3)	**Gesamt:** • <6 Monate: 50 (23,8) • ≥6 Monate: 160 (76,2) **2L:** • <6 Monate: 6 (8,8) • ≥6 Monate: 62 (91,2) **≥3L:** • <6 Monate: 44 (31,0) • ≥6 Monate: 98 (69,0)	**Gesamt:** • <6 Monate: 93 (22,6) • ≥6 Monate: 318 (77,4) **2L:** • <6 Monate: 6 (4,7) • ≥6 Monate: 123 (95,3) **≥3L:** • <6 Monate: 87 (30,9) • ≥6 Monate: 195 (69,1)	Alle Patienten erhielten Gefitinib über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten.

EGFR TKI
N (%)
	Gesamt:
	• Gefitinib: 117 (58,2)
	• Erlotinib: 116 (57,7)
	• Afatinib: 36 (17,9)
	  o Afatinib plus Cetuximab: 4 (2,0)
	• Dacomitinib: 4 (2,0)
	• Andere: 5 (2,5)
	2L:
	• Gefitinib: 32 (52,5)
	• Erlotinib: 28 (45,9)
	• Afatinib: 0
	  o Afatinib plus Cetuximab: 0
	• Dacomitinib: 1 (1,6)
	• Andere: 0
		Gesamt:
		• Gefitinib: 122 (58,1)
		• Erlotinib: 118 (56,2)
		• Afatinib: 38 (18,1)
		  o Afatinib plus Cetuximab: 3 (1,4)
		• Dacomitinib: 2 (1,0)
		• Andere: 2 (1,0)
		2L:
		• Gefitinib: 32 (47,1)
		• Erlotinib: 32 (47,1)
		• Afatinib: 4 (5,9)
		  o Afatinib plus Cetuximab: 0
		• Dacomitinib: 0
		• Andere: 0
			Gesamt:
			• Gefitinib: 239 (58,2)
			• Erlotinib: 234 (56,9)
			• Afatinib: 74 (18,0)
			  o Afatinib plus Cetuximab: 7 (1,7)
			• Dacomitinib: 6 (1,5)
			• Andere: 7 (1,7)
			2L:
			• Gefitinib: 64 (49,6)
			• Erlotinib: 60 (46,5)
			• Afatinib: 4 (3,1)
			  o Afatinib plus Cetuximab: 0
			• Dacomitinib: 1 (0,8)
			• Andere: 0
				Alle Patienten (n=265) erhielten als Erstlinientherapie nach Primärdiagnose Gefitinib.

Parameter	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS
	≥3L: • Gefitinib: 85 (60,7) • Erlotinib: 88 (62,9) • Afatinib: 36 (25,7) o Afatinib plus Cetuximab: 4 (2,9) • Dacomitinib: 3 (2,1) • Andere: 5 (3,6)	**≥3L:** • Gefitinib: 90 (63,4) • Erlotinib: 86 (60,6) • Afatinib: 34 (23,9) o Afatinib plus Cetuximab: 3 (2,1) • Dacomitinib: 2 (1,4) • Andere: 2 (1,4)	**≥3L:** • Gefitinib: 175 (62,1) • Erlotinib: 174 (61,7) • Afatinib: 70 (24,8) o Afatinib plus Cetuximab: 7 (2,5) • Dacomitinib: 5 (1,8) • Andere: 7 (2,5)	

a: Der T790M-Mutationsstatus wurde in der IMPRESS-Studie zunächst anhand von Tumorgewebe, das im Rahmen der Primärdiagnose entnommen wurde, sowie im Laufe der Studie zusätzlich anhand von Blutproben, die bei erster Progression genommen wurden, untersucht (3, 75).

2L: Zweitlinie; ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; Ins.: Insertion; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl; Ph: Phase; PS: Performance Status; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; WHO: World Health Organisation

Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2 und IMPRESS (72, 73, 75), AURApool Integrated Summary of Efficacy (67)

AURA und AURA2-Studie

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

Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen (Abbildung 4-13):

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

Abbildung 4-13: Design der AURA-Studie

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

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

In Phase II der AURA-Studie, dem Extensionsteil, der in dem vorliegenden Modul als AURAex bezeichnet wird, wurden 201 Patienten mit NSCLC und zentral nachgewiesener T790M-Mutation eingeschlossen. Alle Patienten nahmen Osimertinib in einer Dosis von 80 mg in Tablettenform einmal täglich ein. Die Behandlung erfolgte bis zu einer bestätigten Progression entsprechend der RECIST-Kriterien, konnte jedoch darüber hinaus auch fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierte und die Behandlung gut vertrug, oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer unerwünschter Ereignisse (Abbildung 4-14).

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

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

Da das Studienprotokoll der AURA-Studie insbesondere im Hinblick auf den Phase-II-Extensionsteil keine Einschränkung für die Anzahl der Vortherapien definierte, erfolgte die Behandlung mit Osimertinib sowohl in der Zweitlinie (2L) als auch in späteren Therapielinien (≥3L). Da in der Vergleichsstudie zur zVT, die für den adjustierten historischen Vergleich herangezogen wurde, die Behandlung nur in der Zweitlinie erfolgt ist und dies zudem die einzig relevante Population zur Bewertung des Zusatznutzens ist, werden nachfolgend ausschließlich Daten in Bezug auf die Zweitlinienkohorte dargestellt.

Die AURA2-Studie war eine offene, einarmige und multizentrische Phase-II-Interventionsstudie, im Rahmen derer die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib untersucht wurden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während oder nach einer EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben. Insgesamt wurden 210 Patienten mit NSCLC und zentral nachgewiesener T790M-Mutation in die AURA2-Studie eingeschlossen. Alle Patienten nahmen Osimertinib in einer Dosis von 80 mg in Tablettenform einmal täglich ein. Eine feste Behandlungsdauer war nicht vorgegeben. Die Behandlung erfolgte bis zu einer bestätigten Progression entsprechend der RECIST-Kriterien, konnte jedoch darüber hinaus auch fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitierte, oder bis zum Auftreten nicht tolerabler unerwünschter Ereignisse (Abbildung 4-14).

Abbildung 4-14: Design der AURAex- und der AURA2-Studie

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

Da auch das Studienprotokoll der AURA2-Studie keine Einschränkung für die Anzahl der Vortherapien definierte, erfolgte die Behandlung mit Osimertinib sowohl in der Zweitlinie (2L) als auch in späteren Therapielinien (≥3L). Da in der Vergleichsstudie zur zVT, die für den adjustierten historischen Vergleich herangezogen wurde, die Behandlung nur in der Zweitlinie erfolgt ist und dies zudem die einzig relevante Population zur Bewertung des Zusatznutzens ist, werden nachfolgend ausschließlich Daten in Bezug auf die Zweitlinienkohorte dargestellt.

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

- AURAex
- AURA2
- AURApool

Die aggregierte Auswertung bezieht sich auf die Endpunkte objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse. Die Erhebung der der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mithilfe des Fragebogens EQ-5D-5L wurde nur in der AURA2-Studie erhoben, weshalb die Datenauswertung an dieser Stelle allein auf dem Patientenkollektiv der AURA2-Studie basiert.

IMPRESS

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

Der primäre Endpunkt der IMPRESS-Studie war das progressionsfreie Überleben auf Basis der FAS-Population (=randomisierte Patienten). Weitere sekundäre Endpunkte, zu denen Ergebnisse in diesem Dossier dargestellt werden, waren Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektives Ansprechen, Krankheitskontrollrate, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Insgesamt wurden 265 Patienten in die zwei Behandlungsarme in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Die Patienten nahmen 250 mg Gefitinib (n=133) oder Placebo (n=132, nachfolgend Chemotherapie/Placebo-Arm) einmal täglich in Tablettenform zu sich. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Behandlungsarme maximal sechs Zyklen einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin (empfohlen per Protokoll: 75 mg/m^2 KOF) und Pemetrexed (empfohlen per Protokoll: 500 mg/m^2 KOF) unter Berücksichtigung notwendiger Prä- und Begleitmedikation. Die konkrete Umsetzung der Kombinationschemotherapie oblag dem behandelnden Prüfarzt gemäß dem lokalen Zulassungsstatus der Arzneimittel. Nach abgeschlossener Chemotherapie setzten die Patienten ihre randomisierte Behandlung fort. Diese wurde bis zu einer bestätigten Progression (ggf. auch vor Abschluss der Chemotherapie) entsprechend der RECIST-Kriterien fortgeführt, sofern kein anderes Abbruchkriterium erfüllt war (z.B. Toxizität oder Widerruf des Einverständnisses zur Studienteilnahme). Nach Absetzen der Studienmedikation aus jeglichen Gründen erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten bis zum Versterben und ggf. bis zu einem radiologisch bestätigten Progress (wenn Therapieabbruch vor Progression).

Ferner wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und ggf. darüber hinaus, falls sie noch nicht abgeklungen waren (62, 64, 65, 75).

Da in dieser Studie zusätzlich der Mutationsstatus nach Versagen der Erstlinien-Therapie mit Gefitinib erhoben wurde und einige Patienten die T790M-Resistenzmutation aufwiesen, konnte dieses Patientenkollektiv im Weiteren zur Herleitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit zVT

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Osimertinib						
AURAex	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
AURA2	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Bewertung des Zusatznutzens stehen neben einer direkt vergleichende RCT ergänzend Daten aus dem überarbeiteten und aktualisierten adjustierten historischen Vergleich mit Daten des aktuellsten Datenschnittes aus den Studien AURAex und AURA2 (DCO4: 01. November 2016) zur Verfügung. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nicht direkt vergleichenden Studien ist von nachrangiger Bedeutung. Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (111). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Sofern möglich und sinnvoll, werden einzelne Aspekte, die Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, adressiert.

AURAex und AURA2

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

Aufgrund des einarmigen und offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, Studienprotokoll sowie Studienbericht miteinander verglichen. Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet (67-73, 138).

IMPRESS

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

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

Basierend auf den Angaben des Statistischen Analyseplans, Studienprotokolls, Studienberichtes, sowie den Angaben des Studienregistereintrags konnten keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden werden. Darüber hinaus liegen keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene beeinflussen könnten, vor. Das Verzerrungspotenzial der IMPRESS-Studie wurde abschließend als niedrig eingestuft (62, 64, 65, 75).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**HRQoL**	**UE**
		PFS	**ORR**	**DCR**		
Osimertinib						
AURAex	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
AURA2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
DCR: Krankheitskontrollrate; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; ORR: Objektive Ansprechrate; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis						

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-89: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
AURAex	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt.
AURA2	OS war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt.
IMPRESS	OS war definiert als die Zeit von der Randomisierung (Visit 2, entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Analyse von OS basierte auf der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt. Die statistische Auswertung des Behandlungseffekts erfolgte unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Models.
FAS: Full Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention to treat				

Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

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).

AURAex und AURA2

In den Studien AURAex und AURA2 war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Bedingt durch das einarmige Studiendesign erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-

Population, die in beiden Studien alle eingeschlossenen Patienten umfasste (N=201 (AURAex), N=210 (AURA2)). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (67-73, 138).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie war der Endpunkt Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung (entspricht Behandlungsbeginn) bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch lebten, wurden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Erhebung erfolgte verblindet. Die Auswertung der Ergebnisse beruhte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten historischen Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den Studien AURAex und AURA2 behandelt wurden, und den für diese Nutzenbewertung relevanten Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie sind in Tabelle 4-92 sowie in der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten historischen Vergleich

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)		**Chemotherapie** (IMPRESS)		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	n/N (%)	**Median in Monaten (95%-KI)**	**n/N (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
Zweitlinien-kohorte (getrimmte Population)	40/92 (43,5)	26,5	38/53 (71,7)	14,1	0,459 (0,279; 0,754)	0,0025
Sensitivitätsanalysen						
Zweitlinien-kohorte (Ungetrimmte Population)	58/127 (45,7)	25,8	44/61 (72,1)	14,1	0,488 (0,304; 0,784)	0,0038

a: Die Hazard Ratio beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; vs.: Versus

Datenschnitte: 01.11.2016 (AURAex, AURA2), 16.11.2015 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS; Ungetrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, erhielten 129 Patienten Osimertinib in der Zweitlinie. Hiervon gingen 92 Patienten als getrimmte Population (Abschnitt 4.2.5.6 zu Methodik) in den adjustierten Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (N=133) wurden 53 Patienten mit einer nachgewiesenen T790M-Mutation berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren von der Zweitlinienkohorte 43,5% in den AURA-Studien sowie 71,7% der Patienten der IMPRESS-Studie verstorben. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, betrug 26,5 Monate im Vergleich zu 14,1 Monate bei den Patienten, die in der IMRPESS-Studie mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Im direkten Vergleich der Sterberaten wurde auf Basis der vorliegenden Daten ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten der Zweitlinienkohorte (HR (95%-KI): 0,459 (0,279; 0,754); p=0,0025), die mit Osimertinib behandelt wurden, beobachtet (Tabelle 4-92). Somit wurde das Risiko zu sterben durch Osimertinib mehr als halbiert bzw. das mediane Überleben annähernd verdoppelt. Dieses Ergebnis wird durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der alle Patienten aus der Zweitlinie analysiert wurden.

Die Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben zeigen für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, einen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Chemotherapie (Abbildung 4-15).

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)
Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

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

4.3.2.3.3.2 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 4-93: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt.
AURA2	PFS war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt.
IMPRESS	PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod unabhängig von der Folgetherapie. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode grafisch dargestellt. Die statistische Auswertung des Behandlungseffekts erfolgte unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Models.
FAS: Full Analysis-Set; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex	Ja[a]	Ja	Ja	Ja
AURA2	Ja[a]	Ja	Ja	Ja

a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR). Die Primäranalyse der objektiven Ansprechrate basiert auf dieser Befundung.
BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat

Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

ITT: Intention to treat

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).

AURAex und AURA2

In den Studien AURAex und AURA2 wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. Die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben basierte in beiden Studien auf der Beurteilung der

Bildgebung zum Tumorbefund durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten. Die FAS-Population umfasste in beiden Studien alle eingeschlossenen Patienten (N=201 (AURAex), N=210 (AURA2)). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (67-73, 138).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für randomisiert kontrollierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Folgetherapie. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes progressionsfreies Überleben als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten historischen Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie sind in Tabelle 4-96 sowie in der Kaplan-Meier Kurve in Abbildung 4-16 dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus dem adjustierten historischen Vergleich

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)		**Chemotherapie** (IMPRESS)		**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**	
	n/N (%)	**Median in Monaten (95%-KI)**	**n/N (%)**	**Median in Monaten (95%-KI)**	**HR (95%-KI)[a]**	**p-Wert**
Zweitlinien-kohorte	64/92 (69,6)	9,7	41/53 (77,4)	5,3	0,251 (0,155; 0,405)	<0,0001

a: Die Hazard Ratio beruht auf einem Cox-Proportional-Hazards-Model. HR <1: Vorteil von Osimertinib

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: Versus

Datenschnitte: 01.11.2016 (AURAex, AURA2), 16.11.2015 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, erhielten 129 Patienten Osimertinib in der Zweitlinie. Hiervon gingen 92 Patienten in den adjustierten Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (N=133) wurden 53 Patienten mit einer nachgewiesenen T790M-Mutation im adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren 69,6% der Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, progredient oder verstorben. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug für die Patienten aus der Zweitlinienkohorte 9,7 Monate. Patienten, die in der IMRPESS-Studie mit einer Chemotherapie behandelt und in diesem Vergleich berücksichtigt wurden, hatten eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 5,3 Monaten. Im adjustierten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,251 (0,155; 0,405); p<0,0001) (Tabelle 4-96).

Der schnell separierte Kurvenverlauf der Kaplan-Meier Kurven zum progressionsfreien Überleben zeigte einen früh einsetzenden Effekt zugunsten von Osimertinib, der sich im Zeitverlauf verstärkt. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten unter Risiko ist der Kurvenverlauf ab zehn Monaten zum derzeitigen Zeitpunkt nicht aussagekräftig (Abbildung 4-16).

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)
Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

4.3.2.3.3.3 Objektive Ansprechrate – 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 4-97: Operationalisierung von objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis-Set.
AURA2	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis-Set.
IMPRESS	ORR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem bei mindestens einer Visite festgestellten CR oder PR (d.h. BOR von CR oder PR; nach Evaluierung des Tumorstatus anhand der Bildgebung (CT oder MRT) und entsprechend der RECIST-Kriterien Version 1.1 für randomisierte Studien durch den Radiologen oder Prüfarzt). Für die Auswertung wurden nur Daten bis zur Progression oder bis zum letzten Erhebungszeitpunkt berücksichtigt, wenn keine Progression dokumentiert wurde. Die Analyse der ORR erfolgte auf Basis des Full Analysis-Set. Die statistische Auswertung des Behandlungseffekts erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, Log-binomial- bzw. Binomial-Models.
BICR: Blinded Independent Central Review; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; CT: Computertomografie; d.h.: Das heißt; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex	Ja[a]	Ja	Ja	Ja

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
AURA2	Ja[a]	Ja	Ja	Ja
a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR). Die Primäranalyse der objektiven Ansprechrate basiert auf dieser Befundung. BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat				

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

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).

AURAex und AURA2

In den Studien AURAex und AURA2 wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der primäre Endpunkt objektive Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil von Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Primäranalyse des Endpunktes objektive Ansprechrate basierte in beiden Studien auf der Beurteilung des radiologischen Tumorbefundes durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis-Sets. Diese Patientenpopulation entspricht etwa 95% (N=199 (AURAex); N=199 (AURA2)) der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des

Endpunktes objektive Ansprechrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex- und die AURA2-Studien sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (67-73, 138).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien für randomisiert kontrollierte Studien (Version 1.1) objektiv beurteilt. Der Endpunkt objektive Ansprechrate war definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem vollständigen oder partiellen Ansprechen. Die Beurteilung der Tumorbefunde erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste (N=265). Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnis-gesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes objektive Ansprechrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungs-potential des Endpunktes objektive Ansprechrate als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt objektive Ansprechrate aus dem adjustierten historischen Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den AURA-Studien behandelt wurden, und den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie sind in Tabelle 4-100 dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate aus dem adjustierten historischen Vergleich

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)	**Chemotherapie** (IMPRESS)	**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR (95%-KI)[a]**	**RR (95%-KI)[a]**	**RD (95%-KI)[a]**
			p-Wert		
Zweitlinien-kohorte	60/89 (67,4)	16/48 (33,3)	5,63 (2,32; 13,67)	2,18 (1,42; 3,34)	0,40 (0,23; 0,56)
			<0,001		

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)	**Chemotherapie** (IMPRESS)	**Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie**		
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR (95%-KI)[a]**	**RR (95%-KI)[a]**	**RD (95%-KI)[a]**
			p-Wert		

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitte: 01.11.2015 (AURAex, AURA2), 16.11.2015 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, erhielten 129 Patienten Osimertinib in der Zweitlinie. Hiervon gingen 89 Patienten in den adjustierten Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (N=133) flossen Daten zu 48 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten historischen Vergleich ein. Diese Patienten bilden jeweils das Evaluable-for-Response-Set, das nur Patienten mit messbarem Tumorstatus beinhaltet.

Auf Basis des Datenschnittes vom 01.11.2015 betrug die objektive Ansprechrate der mit Osimertinib behandelten Patienten 67,4%. Für die Patienten, die in der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie erhielten und in dieser Analyse berücksichtigt wurden, wurde eine objektive Ansprechrate von 33,3% ermittelt. Im direkten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 5,63 (2,32; 13,67); p<0,001) (Tabelle 4-100).

4.3.2.3.3.4 Krankheitskontrollrate – 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 4-101: Operationalisierung von Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als fünf Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Analyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis-Set.
AURA2	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten CR oder PR oder einem im Abstand von mehr als 5 Wochen ab Studieneinschluss dokumentierten SD (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für nicht randomisierte Studien durch ein BICR). Die Analyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis-Set.
IMPRESS	DCR war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten, die 6 Wochen nach der Randomisierung ein CR, PR oder SD aufwiesen (d.h. BOR von CR; PR oder SD; nach Beurteilung des Tumorstatus anhand bildgebender Untersuchungen gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 für randomisierte Studien durch den Prüfarzt oder Radiologen). Die Analyse basierte auf dem Full-Analysis-Set Die statistische Auswertung des Behandlungseffekts erfolgte unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells, Log-binomial- bzw. Binomial-Models.
BICR: Blinded Independent Central Review; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabiler Erkrankungszustand	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex	Ja[a]	Ja	Ja	Ja
AURA2	Ja[a]	Ja	Ja	Ja

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
a: Die Angabe bezieht sich auf die Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR). Die Primäranalyse der objektiven Ansprechrate basiert auf dieser Befundung. BICR: Blinded Independent Central Review; ITT: Intention to treat				

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Krankheitskontrollrate in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

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).

AURAex und AURA2

In den Studien AURAex und AURA2 wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Baseline durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für nicht randomisierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als prozentualer Anteil an Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen oder einem im Mindestabstand von fünf Wochen nach Studieneinschluss nachgewiesenen stabilen Erkrankungszustand. Die in diesem Dossier gezeigten Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate basierten in beiden Studien auf der Evaluierung des Tumorstatus und Ansprechens durch ein BICR. Der Endpunkterheber war daher verblindet. Die Auswertung erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis-Sets. Diese Patientenpopulation entspricht etwa 95% (N=199 (AURAex); N=199 (AURA2)) der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes objektive Ansprechrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex- und die AURA2-Studie sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (67-73, 138).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie wurden entsprechend der Studienprotokolle ein CT oder MRT des Thorax und Abdomen sowie, sofern erforderlich, weitere bildgebende Untersuchungen anderer Körperteile/Organe jeweils im Abstand von sechs Wochen ab Randomisierung gemacht. Das Tumoransprechen auf die Kombinationschemotherapie wurde gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für randomisiert kontrollierte Studien objektiv beurteilt. Der Endpunkt Krankheitskontrollrate war definiert als prozentualer Anteil an Patienten, die sechs Wochen nach der Randomisierung ein vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen oder einen stabilen Erkrankungszustand aufwiesen. Die Beurteilung der Tumorbefunde erfolgte durch den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Prüfarzt oder Radiologen. Die Analyse basierte auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Krankheitskontrollrate sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Abschließend wurde daher das Verzerrungspotential des Endpunktes Krankheitskontrollrate als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten historischen Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in den AURA-Studien behandelt wurden, und den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie sind in Tabelle 4-104 dargestellt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate aus dem adjustierten historischen Vergleich

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)	**Chemotherapie** (IMPRESS)	**Behandlungseffekt**		
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR (95%-KI)[a] p-Wert**	**RR (95%-KI)[a] p-Wert**	**RD (95%-KI)[a] p-Wert**
Zweitlinien-kohorte	83/89 (93,3)	36/48 (75,0)	5,73 (1,84; 17,88) 0,003	1,30 (1,07; 1,57) 0,007	0,22 (0,07; 0,37) 0,005

a: OR, RR und RD beruhen auf einem logistischen Regressionsmodel, Log-binomial- bzw. Binomial-Model. OR und RR >1: Vorteil von Osimertinib; RD >0: Vorteil von Osimertinib

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; vs.: Versus

Datenschnitte: 01.11.2015 (AURAex, AURA2), 16.11.2015 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, erhielten 129 Patienten Osimertinib in der Zweitlinie. Hiervon gingen 89 Patienten in den adjustierten Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie (N=133) flossen Daten zu 48 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten historischen Vergleich ein. Diese Patienten bilden jeweils das Evaluable for Response-Set, das nur Patienten mit messbarem Tumorstatus beinhaltet.

Auf Basis des Datenschnittes vom 01.11.2015 betrug die Krankheitskontrollrate der mit Osimertinib behandelten Patienten 93,3%. Für die Patienten, die in der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie erhielten und in dieser Analyse berücksichtigt wurden, wurde eine Krankheitskontrollrate von 75,0% ermittelt. Im direkten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib (OR (95%-KI): 5,73 (1,84; 17,88); p=0,003) (Tabelle 4-104).

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-105: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURA2	**EQ-5D-5L** • Zeitlicher Verlauf der mittleren EQ-5D-VAS • Zeitlicher Verlauf des mittleren EQ-5D-Utility Index
IMPRESS	**EQ-5D-3L** • Zeitlicher Verlauf der mittleren EQ-5D-VAS • Zeitlicher Verlauf des mittleren EQ-5D-Utility Index
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURA2	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention to treat				

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

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).

AURA2

In der Studie AURA2 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des Fragebogens EQ-5D-5L in elektronischer Form alle sechs Wochen relativ zum Behandlungsbeginn während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben. Der Fragebogen EQ-5D-5L ist ein generischer Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist validiert. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=210), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes Symptomatik sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURA2-Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (69, 71, 72).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des Fragebogens EQ-5D-3L in Papierform relativ zum Behandlungsbeginn zunächst alle drei Wochen über die ersten 18 Wochen und nachfolgend alle sechs Wochen während der Behandlung mit der Studienmedikation, bei Therapieabbruch, bei Progression und in der Nachbeobachtung erhoben. Der EQ-5D-3L ist ein generischer Fragebogen zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist validiert. Da die Patienten gegenüber der Studienmedikation verblindet waren, erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Evaluable for Quality of Life-Set (N=253) definiert als alle Patienten, für die zum Behandlungsbeginn und an mindestens einem weiteren Zeitpunkt die

Lebensqualität erfasst wurde. Da diese Population über 95% der FAS-Population (N=265) umfasst, wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird abschließend als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zum EQ-5D-Utility Index und zur EQ-5D-VAS aus dem adjustierten historischen Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in der AURA2-Studie behandelt wurden, und den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie sind in Tabelle 4-108 aufgeführt. In der AURA2-Studie betrug die Rücklaufquote bis einschließlich Woche 24 etwa 70% (3).

Tabelle 4-108: Ergebnisse zum EQ-5D für die im adjustierten historischen Vergleich berücksichtigten Patienten aus der AURA2- und IMPRESS-Studie

Zeitpunkt	Vergleich	Osimertinib (AURA2) N MW±SD	Chemotherapie (IMPRESS) N MW±SD	Behandlungseffekt MWD[a,b] (95%-KI) p-Wert
EQ-5D-Utility Index				
Baseline	Zweitlinien-kohorte	39 0,7622±0,2467	53 0,7964±0,2048	-
Woche 6	Zweitlinien-kohorte	34 0,8638±0,1508	42 0,7843±0,2069	0,069 (-0,009; 0,147) 0,081
Woche 12	Zweitlinien-kohorte	34 0,8733±0,1441	33 0,7951±0,2028	0,062 (-0,024; 0,148) 0,156
Woche 18	Zweitlinien-kohorte	31 0,8740±0,2214	28 0,7680±0,1987	0,087 (-0,001; 0,176) 0,053
Woche 24	Zweitlinien-kohorte	28 0,8925±0,1139	16 0,8038±0,1742	0,039 (-0,058; 0,137) 0,418
Woche 30	Zweitlinien-kohorte	26 0,9037±0,1125	12 0,8748±0,1417	0,017 (-0,079; 0,113) 0,723
Woche 36	Zweitlinien-kohorte	24 0,9340±0,1194	4 0,8148±0,2140	NC[b]

Zeitpunkt	Vergleich	Osimertinib (AURA2) N MW±SD	Chemotherapie (IMPRESS) N MW±SD	Behandlungseffekt MWD[a,b] (95%-KI) p-Wert
Woche 42	Zweitlinien-kohorte	25 0,9019±0,1292	2 0,8195±0,2553	NC[b]
EQ-5D-VAS				
Baseline	Zweitlinien-kohorte	39 67,1±20,54	52 77,2±15,87	-
Woche 6	Zweitlinien-kohorte	34 76,2±17,09	42 77,0±13,36	3,8 (-2,8; 10,4) 0,256
Woche 12	Zweitlinien-kohorte	34 77,4±15,83	32 77,3±14,55	1,2 (-5,4; 7,7) 0,721
Woche 18	Zweitlinien-kohorte	31 77,2±17,30	28 78,7±13,26	1,0 (-6,4; 8,4) 0,785
Woche 24	Zweitlinien-kohorte	28 79,8±13,23	16 79,8±12,72	-2,4 (-10,6; 5,9) 0,571
Woche 30	Zweitlinien-kohorte	26 79,1±14,86	12 84,8±5,80	-4,6 (-12,5; 3,2) 0,243
Woche 36	Zweitlinien-kohorte	24 80,3±13,41	5 84,6±8,65	NC[b]
Woche 42	Zweitlinien-kohorte	25 78,7±14,25	2 93,5±4,95	NC[b]

a: MWD <0: Vorteil von Osimertinib

b: Die Berechnung wurde nur durchgeführt, wenn in beiden Behandlungsgruppen mehr als zehn Patienten waren.

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala

Datenschnitte: 01.11.2016 (AURA2), 05.05.2014 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Für die Bestimmung des mittleren EQ-5D-Utility Index und des Mittelwertes der EQ-5D-VAS zu Studienbeginn wurden aus der Zweitlinienkohorte der AURA2-Studie 39 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, nahm über einen Zeitraum von 42 Wochen kontinuierlich ab, sodass zu Woche 42 noch 25 Patienten aus der Zweitlinienkohorte berücksichtigt werden konnten. Von den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie wurden zur Berechnung des mittleren EQ-5D-Utility Index und des Mittelwertes der EQ-5D-VAS zu Studienbeginn 52 Patienten berücksichtigt. Auch diese Patientenpopulation nahm über den untersuchten Zeitraum von 42 Wochen konstant ab, sodass zu Woche 30 noch 12 Patienten in die Analyse einflossen. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an analysierten Patienten zu Woche 36 und 42 besitzen die Daten zu diesen Zeitpunkten eine geringe Aussagekraft.

Zu Studienbeginn betrug der mittlere EQ-5D-Utility Index für Patienten der AURA2-Studie 0,7622 (Zweitlinienkohorte). Der EQ-5D-Utility Index stieg bereits zu Woche 6 im Vergleich zum Studienbeginn deutlich auf 0,8638 an und lag über einen Zeitraum von 42 Wochen auf einem konstant erhöhten Niveau. Der Mittelwert der EQ-5D-VAS betrug zu Studienbeginn für die Zweitlinienkohorte der AURA2-Studie 67,7. Auch dieser stieg zu Woche 6 deutlich auf 76,2 an und blieb bis Woche 42 auf einem gleichbleibend erhöhtem Niveau. Für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie lag der EQ-5D-Utility Index zu Studienbeginn bei 0,7964. Im Studienverlauf über 42 Wochen war keine relevante Änderung zu erkennen. Vielmehr schwankte der EQ-5D-Utility Index hauptsächlich um diesen Wert und wich nur zu Woche 30 mit 0,8748 nach oben ab. Der Mittelwert der EQ-5D-VAS lag für die Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie zu Studienbeginn bei 77,2. Dieser stieg im weiteren Verlauf der Studie moderat an und erreichte zu Woche 30 einen Wert von 84,8.

Hinsichtlich Differenz der Mittelwertänderung zu Baseline wurden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen AURA2 und IMPRESS beobachtet.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-109: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
AURAex	a) **Unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE b) **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE c) **Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:** Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten d) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3:** Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥3 erlitten e) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5%:** UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit CTCAE-Schweregrad ≥3 auftraten
AURA2	a) **Unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE b) **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE c) **Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:** Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten d) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3:** Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥3 erlitten e) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5%:** UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit CTCAE-Schweregrad ≥3 auftraten
IMPRESS	a) **Unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem UE b) **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:** Prozentualer Anteil an Patienten mit mindestens einem SUE c) **Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen:** Prozentualer Anteil an Patienten, die aufgrund eines UE die Studienteilnahme beendeten d) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3:** Prozentualer Anteil an Patienten, die ein UE mit CTCAE-Schweregrad ≥3 erlitten e) **Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Schweregrad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5%:** UE, die bei mindestens 5% der Patienten mit CTCAE-Schweregrad ≥3 auftraten
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse	

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 4-110: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Osimertinib				
AURAex	Nein	Ja	Ja	Ja
AURA2	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention to treat				

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes						
IMPRESS	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
ITT: Intention to treat						

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).

AURAex und AURA2

In den Studien AURAex und AURA2 wurden unerwünschte Ereignisse ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme bis zum Ende einer 28-tägigen Safety-Follow-up-Phase nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und anschließend gemäß MedDRA kodiert. Die im Folgenden gezeigten Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf den Zeitraum ab der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Ende der Safety-Follow-up-Phase. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns erfolgte die Endpunkterhebung unverblindet. Die Auswertung beruhte auf der FAS-Population (N=201; alle Patienten haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten), sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Die AURAex- und die AURA2-Studie sind keine randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien. Aus diesem Grund erfolgte keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (67-73, 138).

IMPRESS

In der IMPRESS-Studie wurden unerwünschte Ereignisse ab dem Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung der Patienten zur Studienteilnahme bis zum Ende einer 30-tägigen Safety-Follow-up-Periode nach Absetzen der Studienmedikation erfasst und anschließend gemäß MedDRA kodiert. Die unerwünschten Ereignisse, die für den Chemotherapie/Placebo-Arm (Placebo+Cisplatin+Pemetrexed) der IMPRESS-Studie berichtet werden, beziehen sich auf den Zeitraum der Behandlung, d.h. von der ersten Einnahme (Randomisierung) der Studienmedikation bis zum Ende der Safety-Follow-up-Phase. Da die Patienten und der Prüfarzt gegenüber der Studienmedikation verblindet waren, erfolgte die Endpunkterhebung verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Safety Analysis-Set (N=264), definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorliegen. Diese Patientenpopulation erfasste mehr als 95% der FAS-Population, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen werden kann. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine sonstigen Aspekte, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird abschließend als *niedrig* eingestuft (62, 64, 65, 75).

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.

Adjustierter historischer Vergleich

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus dem adjustierten historischen Vergleich der Patienten, die mit Osimertinib in der AURAex- und AURA2-Studie behandelt wurden, und den Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie sind in Tabelle 4-112 dargestellt.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus dem adjustierten historischen Vergleich

Vergleich	**Osimertinib** (AURApool)	**Chemotherapie** (IMPRESS)	**Behandlungseffekt**			
	n/N (%)	**n/N (%)**	**OR (95%-KI) p-Wert**	**RR (95%-KI) p-Wert**	**RD (95%-KI) p-Wert**	**HR (95%-KI) p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse						
Zweitlinien kohorte	92/92 (100,0)	52/53 (98,1)	5,20 (0,21; 130,74) 0,316	1,02 (0,98; 1,06) 0,318	0,02 (-0,02; 0,05) 0,314	0,599 (0,408; 0,879) **0,0102**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Zweitlinien kohorte	27/92 (29,3)	8/53 (15,1)	1,60 (0,63; 4,05) 0,323	1,46 (0,69; 3,07) 0,322	NC	0,656 (0,268; 1,607) 0,3674
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen						
Zweitlinien kohorte	2/92 (2,2)	3/53 (5,7)	NC	NC	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3						
Zweitlinien kohorte	36/92 (39,1)	18/53 (34,0)	0,73 (0,33; 1,64) 0,451	0,85 (0,55; 1,33) 0,485	NC	0,355 (0,185; 0,682) **0,0028**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5%						
Zweitlinien kohorte	2/92 (2,2)	7/53 (13,2)	NC	NC	NC	NC

HR, OR und RR <1: Vorteil von Osimertinib; RD <0: Vorteil von Osimertinib

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; vs.: Versus

Datenschnitte: 01.11.2016 (AURAex, AURA2), 16.11.2015 (IMPRESS); Analyse-Set: Getrimmte und adjustierte Patientenpopulationen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Von der Gesamtpopulation (N=411) der Patienten, die in der AURAex- oder in der AURA2-Studie mit Osimertinib behandelt wurden, erhielten 129 Patienten Osimertinib in der Zweitlinie. Hiervon gingen 92 Patienten in den adjustierten Vergleich ein. Aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie flossen Daten zu 53 Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation in den adjustierten historischen Vergleich ein.

Unter der Behandlung mit Osimertinib erfuhren 100,0% der Patienten aus der Zweitlinienkohorte ein *unerwünschtes Ereignis*. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, in dem die Patienten eine Chemotherapie erhielten, erlitten vergleichbar viele (98,1%) der berücksichtigten Patienten ein unerwünschtes Ereignis. Ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* wurde für 29,3% der Patienten unter Osimertinib dokumentiert. In dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie erlitten 15,1% der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Zahl der *Therapieabbrüche* unter der Behandlung mit Osimertinib war insgesamt gering. Aus der Zweitlinienkohorte (Zweitlinienkohorte) brachen 2,2% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Der entsprechende Anteil lag im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie bei 5,7%. Ein *unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad ≥3* wurde für 39,1% (Zweitlinienkohorte) der Patienten unter Osimertinib-Therapie berichtet. Hingegen erfuhren 34,0% der Patienten, die im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie eine Chemotherapie/Placebo erhielten, mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Grad ≥3. Hiervon traten unter Osimertinib lediglich 2,2% bzw. 13,2% unter Chemotherapie Ereignisse bei mindestens 5% der Patienten auf. Anhand der Analyse der naiven Häufigkeit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-112).

Darüber hinaus wurden expositionszeitadjustierte Analysen der unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Anhand des Hazard Ratios wurden in den Kategorien *unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Osimertinib festgestellt. Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden war unter Osimertinib statistisch signifikant niedriger als unter Chemotherapie (Gesamt: HR (95%-KI): 0,599 (0,408; 0,879); p=0,0102). Jedoch erfuhren unabhängig von der Behandlung nahezu alle Patienten binnen des ersten Monats nach Behandlungsbeginn ein unerwünschtes Ereignis (Abbildung 4-17). Daher stellen diese Ergebnisse vielmehr einen generellen Ausdruck der besonderen Krankheitsschwere, unter der diese onkologischen Patienten leiden, dar. Ein relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib wurde in Bezug auf das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignissen mit dem CTCAE Grad ≥3 beobachtet (HR (95%-KI): 0,355 (0,185; 0,682); p=0,0028) (Tabelle 4-112). Dieser Vorteil geht auch aus der entsprechenden Kaplan-Meier Kurve für die Gesamtpopulation hervor, in der bereits kurz nach Behandlungsbeginn ein klarer Effekt zu erkennen ist (Abbildung 4-19). Unterschiede hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, wurden nicht beobachtet.

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)
Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)
Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die Time-to-Event Analyse des Endpunktes unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 im adjustierten historischen Vergleich (Zweitlinienkohorte)
Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3)

4.3.2.3.3.7 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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Studien AURAex und AURA2 mit Osimertinib liegen dem überarbeiteten und zum neusten Datenschnitt aktualisierten adjustierten historischen Vergleich zugrunde, der in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wird. In diesen einarmigen, multizentrischen und internationalen Phase-II-Interventionsstudien wurden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erlitten haben und bei denen die T790M-Resistenzmutation nachgewiesen werden konnte, eingeschlossen. Die Bewertung von Osimertinib erfolgt im Vergleich zu Patienten aus dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, bei denen eine T790M-Resistenzmutation nach Gabe eines EGFR-TKI diagnostiziert wurde. Diese Patienten erhielten neben Placebo eine zusätzliche Behandlung mit einer Chemotherapie (Cisplatin+Pemetrexed), die der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden Daten aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS herangezogen.

Auf Basis dieser Daten konnte im adjustierten Vergleich eine mediane Überlebenszeit von 26,5 Monaten unter Osimertinib sowie von 14,1 Monaten unter einer Behandlung mit Cisplatin und Pemetrexed erreicht werden. In den beiden AURA-Studien waren zum vierten Datenschnitt insgesamt bisher 43,5% der Patienten verstorben, während unter Cisplatin und Pemetrexed in der IMPRESS-Studie zum zweiten und somit finalen Datenschnitt bereits 71,7% der Patienten verstorben waren. In der Analyse zum Gesamtüberleben zeigte sich, dass die Patienten unter der Behandlung mit Osimertinib von einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil profitierten (HR (95%-KI): 0,459 (0,279; 0,754); p=0,0025). Auch in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich dieser statistisch signifikante Vorteil (HR (95%-KI): 0,488 (0,304; 0,784); p=0,0038), womit ausgeschlossen werden konnte, dass das Ergebnis der Hauptanalyse durch die Patientenselektion im Zuge der Propensity-Score-Adjustierung bzw. des Trimmens der Kohorte verzerrt wurde. Dieser Überlebensvorteil bedeutet für die Patienten, dass die Überlebenszeit ab Beginn der Therapie des NSCLC mit EGFR-Mutation und einer T790M-Resistenzmutation mit Osimertinib im Vergleich zu einer herkömmlichen Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed verdoppelt werden kann.

Diese Analyse unterstützt die Annahme in der randomisierten kontrollierten Studie AURA3, in der aufgrund des im Vergleichsarm (Cisplatin/Pemetrexed oder Carboplatin/Pemetrexed) erlaubten Therapiewechsels keine statistische Signifikanz bezüglich des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte. Gleichwohl konnte dort zum zweiten Datenschnitt jedoch bereits ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib gezeigt werden (HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130), weshalb in der Gesamtschau aller in diesem Nutzendossier vorgelegten Daten zum Gesamtüberleben davon ausgegangen werden kann, dass Patienten von Osimertinib in Form einer Verdopplung der Restlebensdauer profitieren im Vergleich zu einer Chemotherapie.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden Daten aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS herangezogen.

Die Ergebnisse aus dem adjustierten Vergleich von Osimertinib gegenüber einer Behandlung mit Cisplatin und Pemetrexed zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,251 (0,155; 0,405); p<0,0001). Für Patienten aus den AURA-Studien betrug das mediane progressionsfreie Überleben 9,7 Monate, während Patienten unter Cisplatin und Pemetrexed in der IMPRES-Studie im Median bereits nach 5,3 Monaten eine Progression der Erkrankung, d.h. ein erneutes Tumorwachstum erlebten. Somit zeigt sich auch hier und konsistent zu den Daten der Studie AURA3 eindrucksvoll, dass das Risiko eines Progresses unter Osimertinib um beinahe 75% reduziert werden kann.

Objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate und die Krankheitskontrollrate wurden Daten aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS herangezogen.

Im adjustierten historischen Vergleich zeigte sich, dass Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, signifikant häufiger auf die Behandlung ansprachen (OR (95%-KI): 5,63 (2,32; 13,67); p<0,001).

Ein vergleichbarer Vorteil fand sich auch in Bezug auf die Krankheitskontrollrate, unter der ein komplettes Ansprechen, ein partielles Ansprechen und eine Krankheitsstabilisierung in Form der Vermeidung jeglicher Tumorgrößenveränderung subsummiert werden (OR (95%-KI): 5,73 (1,84; 17,88); p=0,003).

Diese Daten sind konsistent zu den Ergebnissen aus der Studie AURA3.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden Daten aus den Studien AURA2 und IMPRESS herangezogen. In diesen beiden Studien wurde der generische Fragebogen EQ-5D eingesetzt.

Im adjustierten historischen Vergleich wurden hinsichtlich des EQ-5D Utility Index und der EQ-5D-VAS zu keiner Woche signifikante Unterschiede ermittelt.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden Daten aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS herangezogen.

Hinsichtlich des prozentualen Anteils an Patienten, die mindestens ein *unerwünschtes Ereignis* oder ein *unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad ≥3* erlitten, zeigten sich im adjustierten historischen Vergleich keine Unterschiede. Die Rate an *Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse* war unter der Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie weniger als halb so groß, ebenso wurde dies unter den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* beobachtet. Bei Betrachtung der Odds Ratio, Risk Ratio sowie der absoluten Risikodifferenz konnte allerdings kein statistisch signifikanter Vorteil ermittelt werden. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiträume sind diese Analysen jedoch als hoch verzerrt anzusehen. Deshalb wurde zusätzlich die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses berechnet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib wurde für den Anteil der Patienten, die ein *unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades* erlitten hatten, ermittelt (HR (95%-KI): 0,599 (0,408; 0,879); p=0,0102) sowie für Patienten, die ein *unerwünschtes Ereignis mit dem CTCAE Schweregrad ≥3* erfuhren, ermittelt (HR (95%-KI): 0,355 (0,185; 0,682); p=0,0028). In diesen beiden Kategorien wurde konsistent zu den Daten aus der Studie AURA3 gezeigt, dass das Auftreten von unerwünschten Ereignissen signifikant verzögert werden kann. Für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sowie für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten,* wurde keine statistische Signifikanz erreicht.

Fazit

Die Ergebnisse des adjustierten historischen Vergleichs sind konsistent zu denjenigen aus der randomisierten und kontrollierten Studie AURA3, die einen direkten Vergleich von Osimertinib mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie ermöglichte. Somit können diese Ergebnisse unterstützend zur Bewertung des Gesamtüberlebens herangezogen werden.

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.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) lag eine Phase-III-Vergleichsstudie mit der Evidenzstufe Ib vor. Die beiden Kombinationschemotherapien Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed werden als Therapie für Patienten im Anwendungsgebiet in den Leitlinien empfohlen und spiegeln den Versorgungsalltag in Deutschland wider (41, 139). Dementsprechend bilden sie die vom G-BA festgelegte zVT Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1) adäquat ab.

Unterstützend wird der überarbeitete und aktualisierte adjustierte historische Vergleich aus Daten der einarmigen Studien AURAex und AURA2 zu Osimertinib, sowie Daten aus der randomisierten vergleichenden Studie IMPRESS zur zVT präsentiert.

Randomisierte kontrollierte Studien

Studienqualität

Die AURA3-Studie ist eine unverblindete, randomisierte und multizentrische Phase-III-Vergleichsstudie, die die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven NSCLC, die während oder nach einer Erstlinien-Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, untersucht.

Die Studie wurde entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert. Ferner wurden Audits und eine Inspektion durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee. Außerdem 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 Patienten und Prüfärzte waren gegenüber der Studientherapie nicht verblindet. Da das offene Studiendesign die erhobenen Endpunkte zu unterschiedlichem Maße beeinflusst, erfolgt die Bewertung einer möglichen Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht auf Studienebene, sondern auf Endpunktebene. In der Gesamtschau wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als *niedrig* eingestuft.

Validität der Endpunkte

In diesem Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass nach einer Krankheitsprogression die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln konnten (Cross-Over). Da diese Patienten somit von der Wirkung von Osimertinib profitierten, wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib im Interventionsarm bezüglich einiger Endpunkte unterschätzt.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und kann daher auch bei fehlender Verblindung objektiv gemessen werden. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate basierten auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate erfolgte zusätzlich eine Einstufung der radiologischen Befunde durch das verblindete unabhängige BICR gemäß RECIST-Kriterien (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte mittels RECIST-Kriterien (Versionen 1.1), sodass diese Ergebnisse insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Zur Erfassung krankheits- und therapiebedingter Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D verwendet. Diese sind für das vorliegende Anwendungsgebiet validiert. Aufgrund der Kenntnis der Patienten über deren Intervention kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Unerwünschte Ereignisse wurden von der Einwilligungserklärung bis zum Ende der Safety Follow-up-Periode (28 Tage) nach Beendigung der Behandlung und ggf. darüber hinaus erfasst, falls ein unerwünschtes Ereignis noch nicht abgeklungen war und anschließend gemäß MedDRA kodiert, sodass diese Ergebnisse insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können.

Die Analysen der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhten auf der FAS-Population. Diese umfasste alle randomisierten Patienten (N=419). Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beruhte auf dem Safety Analysis-Set (N=415), definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhielten und für die Ergebnisse vorlagen. Diese Patientenpopulation erfasste mehr als 99% der randomisierten Studienteilnehmer. In der AURA3-Studie wurde somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Angaben zur Erhebung und Auswertung der Endpunkte sind über sämtliche Studiendokumente hinweg transparent und konsistent beschrieben.

Aus Sicht von AstraZeneca können auf Basis der Studie AURA3 **Hinweise auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Weitere Untersuchungen

Die Grundlage des adjustierten historischen Vergleichs bilden die pivotalen einarmigen Interventionsstudien AURAex und AURA2 sowie die randomisierte kontrollierte Studie IMPRESS. Gemäß § 11 des 2.Kapitels der VerfO des G-BA handelt es sich bei den beiden Studien AURAex und AURA2 um Studien des Evidenzlevels IV. Die RCT IMPRESS kann dem Evidenzlevel Ib zugeordnet werden.

Studienqualität

AURAex und AURA2

Die Phase-II-Studien AURAex und AURA2 sind einarmige multizentrische Interventionsstudien, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei der Behandlung von Patienten mit einem EGFR-mutationspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die während oder nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, untersuchen.

Beide Studien wurden entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in den Studien wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert. Ferner wurden Audits und eine Inspektion durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee. Zusätzlich waren ein Safety Review Komitee sowie ein externes Steering Komitee eingebunden, um Daten zur Patientensicherheit und Wirksamkeit zu überprüfen und AstraZeneca bei der Studiendurchführung zu beraten.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt. Aus den Studiendokumenten gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Zu allen im SAP und Studienprotokoll a priori geplanten Analysen wurden in den Studienberichten Ergebnisse entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt präsentiert. Auch sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Die Studien AURAex und AURA2 sind in Bezug auf das Design und die Methodik sehr ähnlich (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), sodass die Daten der Einzelstudien zusätzlich zu einem gemeinsamen Datensatz (AURApool) aggregiert werden konnten. In die Studien wurden Patienten mit einer vorherigen EGFR-TKI-Therapie eingeschlossen, von denen ein Teil zusätzlich noch eine oder mehre Chemotherapien oder andere Therapieoptionen erhalten hat.

Die Datenauswertung erfolgte abschließend basierend auf beiden Einzelstudien und auf dem aggregierten Datensatz sowohl für die gesamte Patientenpopulation (Gesamt) als auch nach Therapielinien stratifiziert (2L, ≥3L). Insgesamt ergaben sich daraus neun verschiedene Patientenkollektive (Abschnitt 4.3.2.3.2.1), für die aussagekräftige Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen (Tabelle 4-88). Somit weisen beide Studien eine hohe interne Validität auf.

IMPRESS

Die IMPRESS-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde und multizentrische Phase-III-Interventionsstudie. Das Ziel der IMPRESS-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation zu untersuchen. Die Patienten mussten auf eine vorherige Therapie mit Gefitinib zunächst angesprochen haben, im weiteren Therapieverlauf jedoch eine Krankheitsprogression erfahren haben. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Sowohl die Patienten, als auch der Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Die Studie war randomisiert, und die Behandlungsarme hinsichtlich der Baseline-Charakteristika gleich. Aus den Studiendokumenten und der Vollpublikation gingen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hervor. Die Ergebnisse der IMPRESS-Studie haben insgesamt eine hohe Aussagekraft (62, 64, 65, 75).

Validität der Endpunkte

In diesem Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist eindeutig definiert und kann daher auch bei fehlender Verblindung objektiv gemessen werden. Die Aussagekraft des Endpunktes Gesamtüberleben wurde auch in der RCT IMPRESS nicht durch ein mögliches Cross-Over in einen anderen Studienarm beeinflusst. Studienübergreifend weisen die Daten zum Gesamtüberleben eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate basierten in allen Studien auf der objektiven Beurteilung der Tumorbefunde durch ein verblindetes unabhängiges Komitee oder den Prüfarzt bzw. Radiologen. Die Evaluierung des Tumorstatus und Therapieansprechens erfolgte dabei mittels RECIST-Kriterien (Versionen 1.1 und 1.0), sodass die Daten zu den Endpunkten progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate insgesamt als valide und aussagekräftig angesehen werden können. Die RECIST-Kriterien sind für einarmige Studien restriktiver, da in diesen eine Bestätigung des Tumoransprechens gefordert wird (13, 90). Ein Vergleich des RECIST-basierten Tumoransprechens aus einarmigen Studien mit Daten aus randomisierten kontrollierten Studien ist daher als konservativ zu betrachten.

Zur Erfassung krankheits- und therapiebedingter Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D verwendet. Diese sind für das vorliegende Anwendungsgebiet validiert.

Zur Beurteilung des Sicherheitsprofils von Osimertinib im Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT wurden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus den Studien AURAex, AURA2 und IMPRESS dargestellt. Die mediane Behandlungszeit für die Therapie mit Osimertinib betrug 15,2 (AURAex) bzw. 16,9 Monate (AURA2). Im Anschluss an die Behandlung mit der jeweiligen Studienmedikation erfolgte eine Nachbeobachtung von 28 Tagen. Die mediane Gesamtbehandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie war mit 5,5 Monaten deutlich kürzer. Innerhalb dieses Zeitraumes betrug die mediane Dauer, über die die Patienten in diesem Behandlungsarm eine Chemotherapie (Cisplatin plus Pemetrexed) zusätzlich zu Placebo erhielten, 122 Tage. Die Nachbeobachtungszeit in der IMPRESS-Studie betrug 30 Tage. Inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungszeit war der Zeitraum, in dem unerwünschte Ereignisse in den beiden Studien AURAex und AURA2 erfasst wurden, somit deutlich länger als in der IMPRESS-Studie. Ein Vergleich naiver Proportionen (Anteil von Patienten mit mindestens einem Ereignis) ist in der vorliegenden Datenkonstellation akzeptabel und zuungunsten von Osimertinib verzerrt. Ferner zeigen die vorgelegten Ergebnisse zum zeitlichen Auftreten unerwünschter Ereignisse aus dem adjustierten historischen Vergleich eindeutig, dass vor dem Hintergrund der besonderen Krankheitsschwere alle onkologischen Patienten unabhängig von der Behandlung bereits kurz nach Behandlungsbeginn ein erstes unerwünschtes Ereignis erfahren.

Aussagekraft des vorgelegten adjustierten historischen Vergleichs

Um einer fehlenden Randomisierung Rechnung zu tragen, können Ergebnisse, die für vergleichende Analysen herangezogen werden, anhand von potenziellen Störgrößen (z.B. prognostische Faktoren) adjustiert werden, sofern patientenindividuelle Daten vorliegen. Bei einem historischen Vergleich wird dies in der Regel mangels patientenindividueller Daten nicht gemacht. Die Aussagekraft adjustierter historischer Vergleiche gegenüber nicht-adjustierten historischen Vergleichen ist insgesamt höher. AstraZeneca ist Sponsor sowohl der AURAex- und AURA2-Studie als auch der IMPRESS-Studie, sodass geeignete patienten-individuelle Daten zur Durchführung eines adjustierten historischen Vergleichs vorlagen. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde ein derartiger Vergleich durchgeführt und wird für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Methodik dieses adjustierten historischen Vergleichs wurde ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.6 und in einem separaten Bericht umfassend beschrieben (3). Aus Sicht von AstraZeneca können auf Basis dieses adjustierten historischen Vergleichs **Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Studien, der verwendeten Endpunkte und der vorgelegten Analysen sind die Ergebnisse geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) ableiten zu können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Jahr 2014 starben in Deutschland etwa 45.000 Patienten an einem Lungenkarzinom. In Bezug auf alle krebsbedingten Todesfälle entspricht das einem Anteil von mehr als 25% (140). Damit stellt Lungenkrebs in Deutschland ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist nach Diagnose eines Lungenkarzinoms sehr niedrig und liegt für Männer bei 16% und für Frauen bei 21% (141). Bei den meisten Patienten wird Lungenkrebs erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert, was mit einer sehr schlechten Prognose für die Patienten verbunden ist. Die Betroffenen leiden zu diesem Zeitpunkt bereits insbesondere an starkem Husten, Hämoptyse, Dyspnoe und Brustschmerzen (91). Die Symptomatik wird entscheidend durch die Größe des Tumors und den Ausbreitungsgrad in der Lunge und anderen Organen bestimmt (142). Die Patienten sind in ihrem alltäglichen Leben aufgrund der Krankheitssymptome und der körperlichen Belastungen stark eingeschränkt (92, 143). Zudem verursacht der psychologische Stress infolge der lebensbedrohlichen Erkrankung Angst, Unsicherheit und Depressionen sowohl bei den Patienten selber als auch bei den Angehörigen.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien sollten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen eine Therapie mit den EGFR-TKI Gefitinib, Erlotinib, Afatinib sowie Osimertinib, das vor kurzem in Deutschland zugelassen wurde, erhalten (41, 139, 144). Eine Meta-Analyse hat gezeigt, dass Gefitinib, Erlotinib und Afatinib im Hinblick auf die Ansprechraten eine untereinander vergleichbare Wirksamkeit besitzen. Etwa 60 bis 70% der Behandelten sprechen auf eine Behandlung an (4, 145). Jedoch kommt es bei den meisten Patienten bedingt durch eine erworbene EGFR-TKI-Resistenz nach ca. 9 bis 14 Monaten zu einer Krankheitsprogression (4, 85, 146-148), die bei etwa 50 bis 60% der Patienten mit einer erworbenen T790M-Resistenzmutation assoziiert ist (6). Für diese Krankheitssituation existierten bis vor kurzem noch keine konkreten und gezielten Therapieempfehlungen. Dieser therapeutische Bedarf kann inzwischen durch die Zulassung von Osimertinib in Deutschland abgedeckt werden, und Osimertinib wird dementsprechend von den aktuellen Leitlinien als Therapie empfohlen (41, 139).

Vor der Zulassung von Osimertinib wurden Patienten in der Zielpopulation bisher mangels zielgerichteter Therapieoptionen zumeist mit einer Chemotherapie (Kombinations-chemotherapie oder Monotherapie) behandelt. Der Therapieerfolg einer nachfolgenden Chemotherapie ist jedoch als äußerst gering einzustufen, da in Studien zur Wirksamkeit einer Chemotherapie nach Versagen einer TKI-Behandlung in der zweiten oder späteren Therapielinie objektive Ansprechraten von gerade einmal 7 bis 34% berichtet wurden (62, 149-157). Für Patienten, die sich bereits in der Drittlinie oder in späteren Therapielinien befinden und die beispielsweise aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes Best Supportive Care erhielten, liegt die objektive Ansprechrate sogar nur bei unter 3% (150). Praktisch ist es daher mit einer nachfolgenden Chemotherapie nicht möglich, das Tumorwachstum und die weitere Ausbreitung und somit das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen oder zu verringern. Es besteht zudem keine Möglichkeit, die belastenden krankheitsbedingten Symptome wie z.B. Dyspnoe, Husten, Hämoptyse und Brustschmerzen effektiv zu kontrollieren, wodurch auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maße beeinflusst wird (143). Nicht zuletzt verursacht eine Chemotherapie starke Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, periphere Neuropathien und hämatologische Zytopenien (29-39). Derartige Nebenwirkungen können diese schwer erkrankten Patienten in ihrem Alltag zusätzlich einschränken (158).

Neben den Aspekten zur Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt die Gabe einer Chemotherapie in der Praxis und Klinik. Für die betroffenen Patienten bedeutet dies, dass sie alle zwei bis drei Wochen in die Praxis/Klinik kommen und über mehrere Stunden Infusionen erhalten müssen. Für viele Patienten stellt dies eine Belastung dar. Eine Einnahme einer oralen Therapie im häuslichen Kontext, wie sie unter Osimertinib möglich wäre, bietet auch unter diesem Aspekt eine Erleichterung für Patienten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In diesem Nutzendossier zur Neubewertung des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie wurde die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Vergleichsstudie AURA3 herangezogen. In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed und Cisplatin plus Pemetrexed) bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die während oder nach einer Erstlinien-Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, untersucht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie, Zeit bis zum zweiten Progress, Zeit bis zur zweiten Folgetherapie, Zeit bis zum Therapieabbruch, objektive Ansprechrate, Krankheits-kontrollrate, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Zusätzlich war in der AURA3-Studie eine explorative Analyse präspezifiziert, um die Wirksamkeit von Osimertinib auf Metastasen im ZNS bei Patienten, die zu Studienbeginn messbare und/oder nicht messbare asymptomatische Metastasen im ZNS aufwiesen, zu untersuchen. Hierzu stand ein separater Bericht zur Verfügung, in dem das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechrate bezogen auf ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib (N=75) im Vergleich zur zVT (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed; N=41) untersucht wurde (14).

Auf Basis der vorliegenden direkt vergleichenden Phase-III-RCT mit niedrigem Verzerrungs-potenzial, einschließlich der zusätzlichen zeitadjustierten Analysen sowie des für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentierten aktualisierten und überarbeiteten adjustierten historischen Vergleichs auf Basis der Phase-II-Studienergebnisse liegen sehr valide und konsistente Ergebnisse vor, aus denen ein Zusatznutzen abzuleiten ist.

Die nachfolgend dargestellten Studienergebnisse der AURA3-Studie basieren auf zwei präspezifizierten Interim-Analysen mit unterschiedlicher Verfügbarkeit von Daten zu einzelnen Endpunkten (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Übersicht der erhobenen Endpunkte zu den verschiedenen Datenschnitten

Endpunkt	**Erster Datenschnitt (15.04.2016)**	**Zweiter Datenschnitt (02.09.2016)**
Gesamtüberleben	-	●
Progressionsfreies Überleben	●	-
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	-	●
Zeit bis zum zweiten Progress	-	●
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	-	●
Zeit bis zum Therapieabbruch	-	●
Objektive Ansprechrate	●	-

Endpunkt	Erster Datenschnitt (15.04.2016)	Zweiter Datenschnitt (02.09.2016)
Krankheitskontrollrate	●	-
Tumor- und therapieassoziierte Symptomatik	●	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	-
Sicherheit[a]	●	●
a: Im vorliegenden Dossier werden die Daten aus dem zweiten Datenschnitt dargestellt.		

Nachfolgend sind in Tabelle 4-114, Tabelle 4-115, Tabelle 4-116 und Tabelle 4-117 die wesentlichen Ergebnisse der AURA3-Studie und des adjustierten historischen Vergleichs zusammenfassend jeweils für die Gesamtpopulation der Patienten dargestellt.

Mortalität

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Mortalität (AURA3-Studie und adjustierter historischer Vergleich)

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
Gesamtüberleben	AURA3 DCO2: n (%): 24,7 vs. 28,6 mOS: NC vs. NC HR (95%-KI): 0,74 (0,50; 1,10); p=0,130
	Adjustierter historischer Vergleich: n (%): 43,5 vs. 71,7 mOS: 26,5 vs. 14,1 HR (95%-KI): 0,459 (0,279; 0,754); **p=0,0025**
DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: Medianes Gesamtüberleben; NC: Nicht berechenbar; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Gesamtüberleben

In der AURA3-Studie war der Endpunkt Gesamtüberleben als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Die Analyse basiert auf dem zweiten Datenschnitt, bei dem erstmals das Gesamtüberleben analysiert wurde (DCO2: 02.09.2016). Eine mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen bislang nicht erreicht. Bis zu dem Datenschnitt waren im Osimertinib-Arm 24,7% der Patienten und 28,6% der Patienten im Chemotherapie-Arm (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) verstorben. Dies entspricht einem Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI: (0,50; 1,10); p=0,130) und somit einem um 26% verringerten Sterberisiko unter Osimertinib.

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass der Behandlungseffekt von Osimertinib gegenüber der zVT in der AURA3-Studie unterschätzt ist, da im Vergleichsarm nach einem Krankheitsprogress ein Wechsel zur Osimertinib-Behandlung erlaubt war. Ein Großteil der Patienten im Vergleichsarm (DCO2: 94 Patienten (67,1%)) erhielt eine Weiterbehandlung mit Osimertinib, was nahelegt, dass der tatsächliche Überlebensvorteil von Osimertinib gegenüber der Chemotherapie deutlich höher ist.

Um den Effekt des Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe zu Osimertinib abzuschätzen, werden ergänzend aktualisierte Daten aus dem adjustierten historischen Vergleich auf Basis der Phase-II-Studien zu Osimertinib einerseits und des Vergleichsarms der IMPRESS-Studie – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT – andererseits dargestellt, welche hinsichtlich des Cross-Overs nicht verzerrt sind. Der adjustierte historische Vergleich wurde für Patienten durchgeführt, die nach einem EGFR-TKI einen Krankheitsprogress erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag. Da auch für IMPRESS die patientenindividuellen Informationen verfügbar waren, konnte, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline mithilfe eines Propensity Score Matchings, einem anerkannten statistischen Verfahren, entsprechend adjustiert werden. Die Ergebnisse zur Mortalität zeigen mit einem Hazard Ratio von 0,459 (p=0,0025) einen klinisch hoch relevanten Effekt zugunsten von Osimertinib.

Der in der AURA3-Studie beobachtete numerische Vorteil bestätigt in Verbindung mit den Ergebnissen des adjustierten historischen Vergleichs einen deutlichen Überlebensvorteil unter Behandlung mit Osimertinib.

Morbidität

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Morbidität

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
Progressionsfreies Überleben	AURA3 DCO1: mPFS: 10,05 vs. 4,37 Monate HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); **p<0,001** *Intrakranielle Wirksamkeit* mPFS: 11,7 vs. 5,6 Monate HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); **p=0,004**
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	AURA3 DCO2: mTFST: 16,92 vs. 5,72 Monate HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); **p<0,001**
Zeit bis zum zweiten Progress	AURA3 DCO2: mPFS2: 13,24 vs. 14,19 Monate HR (95%-KI): 1,07 (0,79; 1,46); p=0,683
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	AURA3 DCO2: mTSST: NC vs. 18,86 Monate HR (95%-KI):): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
Zeit bis zum Therapieabbruch	AURA3 DCO2: mTDT: 13,8 vs. 3,75 Monate HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); **p<0,001**	
Objektive Ansprechrate	AURA3 DCO1: n (%): 70,6 vs. 31,4 OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); **p<0,001** *Intrakranielle Wirksamkeit* n (%): 40,0 vs. 17,1 OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81**); p=0,014**	
Krankheitskontrollrate	AURA3 DCO1: n (%): 93,2 vs. 74,3 OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); **p<0,001**	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Dysphagie	MWD (95%): -4,25 (-6,54; -1,97); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,39 (0,28; 0,55); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,15 (0,74; 14,86); p=0,121	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,43 (0,30; 0,61); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,90 (1,11; 26,70); **p=0,035**
Dyspnoe	MWD (95%): -7,36 (-10,05; -4,67); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,43 (0,32; 0,58); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,62 (1,53; 4,56); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,45 (0,34; 0,62); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,87 (2,23; 6,90); **p<0,001**
Haarausfall	MWD (95%): -4,26 (-6,50; -2,02); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,43 (0,29; 0,64); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,20 (0,76; 6,70); p=0,148	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,71); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,00 (1,02; 9,50); **p=0,046**
Hämoptyse	MWD (95%): -1,21 (-2,09; -0,33); **p=0,007** HR (95%-KI): 0,44 (0,25; 0,75); **p=0,003** OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); **p=0,040**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,57 (0,31; 1,07); p=0,080 OR (95%-KI): 7,20 (1,09; 64,59); **p=0,040**
Husten	MWD (95%): -6,10 (-9,43; -2,77); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,73 (0,52; 1,05); p=0,087 OR (95%-KI): 1,57 (0,91; 2,70); p=0,103	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,75 (0,53; 1,08); p=0,117 OR (95%-KI): 2,51 (1,46; 4,37); **p<0,001**
Periphere Neuropathie	MWD (95%): -2,80 (-5,59; -0,02); **p=0,049** HR (95%-KI): 0,80 (0,58; 1,13); p=0,204 OR (95%-KI): 2,56 (1,09; 6,25); **p=0,031**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,85 (0,60; 1,22); 0,379 OR (95%-KI): 3,33 (1,39; 8,45); **p=0,007**
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	MWD (95%): -4,12 (-7,08; -1,15); **p=0,007** HR (95%-KI): 0,77 (0,54; 1,11); p=0,160 OR (95%-KI): 1,05 (0,52; 2,10); p=0,889	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,84 (0,58; 1,23); p=0,370 OR (95%-KI): 3,00 (1,49; 6,18); **p=0,002**
Schmerzen in anderen Körperteilen	MWD (95%): -4,64 (-7,93; -1,35); **p=0,006** HR (95%-KI): 0,66 (0,48; 0,92); **p=0,013** OR (95%-KI): 1,79 (0,98; 3,31); p=0,058	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 0,98); **p=0,035** OR (95%-KI): 2,94 (1,58; 5,58); **p<0,001**
Schmerzen in der Brust	MWD (95%): -5,77 (-8,53; -3,01); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,48 (0,34; 0,67); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,55 (0,78; 3,07); p=0,211	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,53 (0,38; 0,75); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,51 (1,26; 5,08); **p=0,008**
Schmerzmedikation	MWD (95%): 2,35 (-4,21; 8,92); p=0,479 HR (95%-KI): 1,08 (0,62; 1,94); p=0,778 OR (95%-KI): 0,54 (0,12; 2,40); p=0,409	MWD (95%): -1,07 (-9,10; 6,97); p=0,793 HR (95%-KI): 1,12 (0,62; 2,09); p=0,714 OR (95%-KI): 0,90 (0,28; 3,13); p=0,856

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
Wunder Mund	MWD (95%): -3,00 (-5,75; -0,25); **p=0,032** HR (95%-KI): 0,75 (0,55; 1,04); p=0,081 OR (95%-KI): 1,77 (0,57; 5,64); p=0,320	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,79 (0,57; 1,10); p=0,155 OR (95%-KI): 4,00 (1,18; 15,30); **p=0,026**
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Fatigue	MWD (95%): -10,49 (-14,62; -6,36); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,71 (0,52; 0,99); **p=0,043** OR (95%-KI): 2,89 (1,74; 4,90); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,50; 1,00); **p=0,049** OR (95%-KI): 4,37 (2,55; 7,73); **p<0,001**
Übelkeit und Erbrechen	MWD (95%): -5,54 (-7,96; -3,12); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,45 (0,32; 0,65); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,82 (2,02; 12,02); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,35 (0,24; 0,52); **p<0,001** OR (95%-KI): 6,67 (2,75; 17,18); **p<0,001**
Schmerzen	MWD (95%): -5,85 (-9,80; -1,91); **p=0,004** HR (95%-KI): 0,79 (0,56; 1,14); p=0,207 OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,32); **p=0,021**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,90 (0,61; 1,36); p=0,609 OR (95%-KI): 2,84 (1,63; 5,05); **p<0,001**
Appetitverlust	MWD (95%): -8,23 (-12,88; -3,59); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,53 (0,37; 0,77); **p<0,001** OR (95%-KI): 2,80 (1,46; 5,52); **p=0,002**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,50 (0,34; 0,74); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,85 (1,97; 7,83); **p<0,001**
Diarrhö	MWD (95%): 8,07 (4,83; 11,30); **p<0,001** HR (95%-KI): 2,47 (1,62; 3,92); **p<0,001** OR (95%-KI): 0,37 (0,15; 0,89); **p=0,027**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 3,77 (2,17; 7,19); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,00 (0,42; 2,38); p=1,000
Dyspnoe	MWD (95%): -6,79 (-10,83; -2,75); **p=0,001** HR (95%-KI): 0,58 (0,39; 0,87); **p=0,009** OR (95%-KI): 1,99 (1,10; 3,71); **p=0,024**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,40; 1,02); p=0,060 OR (95%-KI): 4,30 (2,27; 8,54); **p=<0,001**
Finanzielle Schwierigkeiten	MWD (95%): -3,17 (-7,03; 0,69); p=0,107 HR (95%-KI): 0,61 (0,40; 0,95); **p=0,029** OR (95%-KI): 1,83 (0,85; 3,99); p=0,121	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,71 (0,43; 1,23); p=0,217 OR (95%-KI): 4,03 (1,79; 9,61); **p<0,001**
Schlaflosigkeit	MWD (95%): -7,59 (-11,77; -3,40); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,57 (0,39; 0,86); **p=0,007** OR (95%-KI): 3,09 (1,66; 5,95); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,68 (0,45; 1,07); p=0,096 OR (95%-KI): 5,43 (2,82; 11,05); p<0,001
Verstopfung	MWD (95%): -5,79 (-9,55; -2,03); **p=0,003** HR (95%-KI): 0,52 (0,35; 0,76); **p=0,001** OR (95%-KI): 1,74 (0,84; 3,66); p=0,138	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,54 (0,36; 0,85); **p=0,008** OR (95%-KI): 3,43 (1,60; 7,69); **p=0,001**

DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben; mPFS2: Mediane Zeit bis zum zweiten Progress; mTDT: Mediane Zeit bis zum Therapieabbruch; mTFST: Mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Datenschnitt DCO1: 15.04.2016

Datenschnitt DCO2: 02.09.2016

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen ohne vorherige Progression. Der Osimertinib-Arm erreichte mit 10,05 Monaten medianem progressionsfreiem Überlebens gegenüber lediglich 4,37 Monaten im Chemotherapie-Arm (HR (95%-KI): 0,37 (0,29; 0,48); p<0,001) einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil. Die somit statistisch signifikante

Überlegenheit von Osimertinib entspricht einer Risikoreduktion um 63% für das Auftreten eines Tumorprogresses. Auch bezogen auf ZNS-Metastasen wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (HR (95%-KI): 0,32 (0,15; 0,69); p=0,004). Ein Progress der Hirnmetastasen erfolgte im Osimertinib-Arm 6,1 Monate später als im Vergleichsarm (11,7 vs. 5,6 Monate).

Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Bei TFST handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, da der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patienten von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Konsistent zum progressionsfreien Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,24 (0,19; 0,32); p<0,001). Das Risiko eine erste Folgetherapie zu erhalten, war somit im Beobachtungszeitraum unter Osimertinib im Vergleich zu der zVT um 76% statistisch signifikant reduziert.

Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2)

Die Zeit bis zum zweiten Progress war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum zweiten Krankheitsprogress (radiologisch oder symptomatisch) oder bis zum Tod aus jeglichen Gründen, der nach dem ersten, objektiv bestätigten Krankheitsprogress festgestellt wurde. Die mediane Zeit bis zum zweiten Progress war in den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST)

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod. Es wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (HR (95%-KI): 0,81 (0,58; 1,15); p=0,244).

Zeit bis zum Therapieabbruch (TDT)

Die Zeit bis zum Therapieabbruch war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Abbruch der randomisierten Therapie oder bis zum Tod. Das Risiko eines Therapieabbruchs war unter Osimertinib im Vergleich zu der zVT um 79% statistisch signifikant reduziert (HR (95%-KI): 0,21 (0,17; 0,27); p<0,001).

Objektive Ansprechrate

Die objektive Ansprechrate war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem PR oder CR (d.h. BOR von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie, basierend auf den RECIST-Kriterien. In der AURA3-Studie wurde unter der Osimertinib-Therapie bei einem größeren Anteil der Patienten ein Tumoransprechen beobachtet (70,6%). Im Vergleich dazu wurde bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, ein Tumoransprechen statistisch signifikant seltener gemessen (31,4%). Somit war die Wahrscheinlichkeit ein Tumoransprechen zu erreichen unter Osimertinib fünfmal höher

als unter der zVT (OR (95%-KI): 5,24 (3,40; 8,20); p<0,001). Konsistent dazu wurde auch eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate der ZNS-Metastasen bei Patienten unter Osimertinib im Vergleich zur zVT beobachtet (OR (95%-KI): 3,24 (1,33; 8,81); p=0,014). Unter der Osimertinib-Therapie wurde bei 40,0% der Patienten ein Ansprechen der Hirnmetastasen gemessen, im Vergleichsarm dagegen nur bei 17,1%.

Krankheitskontrollrate (DCR)

Die Krankheitskontrollrate war definiert als der prozentuale Anteil von Patienten mit einem BOR von CR, PR oder SD vor jeglicher Evidenz einer Progression basierend auf den RECIST-Kriterien über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen. Eine Krankheitskontrolle wurde bei 93,2% der Patienten unter Osimertinib und bei 74,3% der Patienten des Chemotherapie-Arms beobachtet. Die Differenz dieser Raten war statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib, sodass Patienten durch eine Behandlung mit Osimertinib von einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrolle profitieren (OR (95%-KI): 4,74 (2,63; 8,79); p<0,001).

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde mithilfe der validierten Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 durchgehend über 70%, sodass die Daten für die Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Für den Endpunkt Symptomatik wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

Die Ergebnisse aus den Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung bei einer Vielzahl der vor dem Hintergrund der Erkrankung relevanten Symptome, sowie eine im Studienverlauf deutlich verlängerte Symptomkontrolle bei Patienten des Osimertinib-Arms auf.

<u>Analysezeitraum bis Woche 24</u>

Die nachfolgende Analyse wurde für sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt Woche 24 durchgeführt. Für die Krankheitssymptome, die anhand des EORTC QLQ-LC13 erfasst wurden, zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zVT.

Für die Symptome *Dyspnoe*, *Dysphagie*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Husten*, *periphere Neuropathie*, sowie *Schmerzen im Arm oder in der Schulter*, *Schmerzen in der Brust*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *wunder Mund* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die Krankheitssymptomatik zeigte sich auch in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte. Eine Verschlechterung der Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* und *Schmerzen in der Brust* trat bei Patienten unter Chemotherapie häufiger auf, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle unter Osimertinib bedeutet.

Darüber hinaus wurde sogar eine Verbesserung von Symptomen um mindestens zehn Punkte bei Patienten des Osimertinib-Arms häufiger berichtet. Für die Symptome *Dyspnoe*, *Hämoptyse* und *periphere Neuropathie* bestand eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung des jeweiligen Symptoms um mindestens zehn Punkte, wenn die Patienten mit Osimertinib behandelt wurden.

Auch für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich fast durchgängig eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib. In den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *Schmerzen*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zugunsten von Osimertinib beobachtet werden. Einzig für das Symptom *Diarrhö* wurde für Patienten des Osimertinib-Arms eine Verschlechterung im Vergleich zur Baseline festgestellt, während sich dieses Symptom bei Patienten des Chemotherapie-Arms verbesserte.

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte ergab sich für die Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust*, *Dyspnoe*, *finanzielle Schwierigkeiten*, *Schlaflosigkeit* und *Verstopfung* häufiger bei Patienten unter Chemotherapie, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat, was eine deutlich längere Symptomkontrolle unter Osimertinib bedeutet. Nur bei dem Symptom *Diarrhö* trat der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Osimertinib-Arm statistisch signifikant früher ein als im Chemotherapie-Arm.

Darüber hinaus wurde sogar eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte in den Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen* und *Schmerzen* sowie in den Einzelsymptomen *Appetitverlust*, *Dyspnoe* und *Schlaflosigkeit* bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger beobachtet. Für die Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, bedeutet das eine höhere Chance auf eine Symptomverbesserung.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss desTherapiewechsels aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können.

Diese Ergebnisse zeigen in der Gesamtschau ein zu der Analyse bis Woche 24 konsistentes Bild und stützen hiermit die Aussagen zur Symptomatik.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-LC13 konnte eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte für die Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Schmerzen in anderen Körperteilen* sowie *Schmerzen in der Brust* bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet werden, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen des Analysezeitraums bis Woche 24.

Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde sogar für die Symptome *Dysphagie*, *Dyspnoe*, *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Husten*, *periphere Neuropathie*, *Schmerzen im Arm oder in der Schulter*, *Schmerzen in anderen Körperteilen*, *Schmerzen in der Brust* und *wunder Mund* bei einem größeren Anteil der Patienten des Osimertinib-Arms häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm festgestellt, sodass die Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, statistisch signifikant höher war.

Für den EORTC QLQ-C30-Fragebogen war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens zehn Punkte bei Berücksichtigung des Analysezeitraums bis zum Therapieabbruch für die Symptomskalen *Fatigue* und *Übelkeit und Erbrechen* sowie für die Einzelsymptome *Appetitverlust* und *Verstopfung* vergleichbar mit den Ergebnissen des Analysezeitraums bis Woche 24. So wurde das statistisch signifikant frühere Auftreten des Symptoms *Diarrhö* im Osimertinib-Arm in beiden Analysezeiträumen beobachtet.

Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte wurde für alle Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens bei einem statistisch signifikant größeren Anteil der Patienten im Osimertinib-Arm im Vergleich zum Chemotherapie-Arm beobachtet. Die einzige Ausnahme war das Symptom *Diarrhö*, dessen Chance auf eine Verbesserung in beiden Therapiearmen vergleichbar häufig gegeben war.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
EORTC QLQ-C30	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
Globaler Gesundheitsstatus	MWD (95%): 9,05 (5,42; 12,68); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,67 (0,47; 0,96); **p=0,031** OR (95%-KI): 2,66 (1,50; 4,93); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,70 (0,48; 1,05); p=0,083 OR (95%-KI): 3,70 (2,03; 7,18); **p<0,001**
Physische Funktion	MWD (95%): 7,88 (4,38; 11,38); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,51 (0,35; 0,76); **p<0,001** OR (95%-KI): 3,95 (1,97; 8,67); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); **p=0,026** OR (95%-KI): 5,49 (2,61; 13,05); **p<0,001**
Rollenfunktion	MWD (95%): 11,24 (6,59; 15,89); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,52 (0,38; 0,73); **p<0,001** OR (95%-KI): 4,04 (2,09; 8,22); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,52 (0,37; 0,75); **p<0,001** OR (95%-KI): 6,14 (3,05; 13,32); **p<0,001**

Endpunkt	**Ergebnis Osimertinib vs. zVT**	
Emotionale Funktion	MWD (95%): 4,62 (1,55; 7,69); **p=0,003** HR (95%-KI): 0,60 (0,39; 0,94); **p=0,026** OR (95%-KI): 1,91 (1,10; 3,39); **p=0,021**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,88 (0,52; 1,59); p=0,667 OR (95%-KI): 2,99 (1,69; 5,42); **p<0,001**
Kognitive Funktion	MWD (95%): 5,97 (3,04; 8,89); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,54 (0,38; 0,77); **p<0,001** OR (95%-KI): 1,61 (0,87; 3,03); p=0,133	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,63 (0,43; 0,94); **p=0,024** OR (95%-KI): 2,94 (1,55; 5,78); **p<0,001**
Soziale Funktion	MWD (95%): 7,75 (3,92; 11,57); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,65 (0,45; 0,95); **p=0,026** OR (95%-KI): 3,89 (2,05; 7,63); **p<0,001**	MWD (95%): NC (NC; NC); p=NC HR (95%-KI): 0,66 (0,45; 1,00); **p=0,048** OR (95%-KI): 4,64 (2,43; 9,14); **p<0,001**
EQ-5D	AURA3 DCO1:	
	Bis Woche 24	Bis Therapieabbruch
VAS	HR (95%-KI): 0,72 (0,51; 1,04); p=0,079 OR (95%-KI): 1,92 (1,08; 3,54); **p=0,0248**	HR (95%-KI): 0,84 (0,57; 1,29); p=0,427 OR (95%-KI): 4,94 (2,51; 10,71); **p<0,001**
DCO: Datenschnitt; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO1: 15.04.2016		

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mithilfe der validierten Fragebögen QLQ-C30 der EORTC sowie der EQ-5D-VAS erfasst. Die Rücklaufquote war jeweils in beiden Behandlungsarmen hoch und betrug bis zur Behandlungswoche 24 durchgehend über 70%, sodass diese Daten für die Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier vollumfänglich aussagekräftig und bewertungsrelevant sind. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf (MWD), die Zeit bis zu einer Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn (HR) und der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens zehn Punkte (OR) ausgewertet.

Analysezeitraum bis Woche 24

Die nachfolgende Analyse wurde für sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt Woche 24 durchgeführt. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die anhand des EORTC QLQ-C30 sowie der EQ-5D-VAS erfasst wurden, zeigte sich in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 fast durchgängig eine statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber der zVT.

Für die Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 konnte in der Zeit von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 eine statistisch signifikante Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline zugunsten von Osimertinib beobachtet werden.

Eine Verschlechterung um mindestens zehn Punkte der Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* trat bei Patienten im Chemotherapie-Arm häufiger und zudem unter Osimertinib zu einem statistisch signifikant späteren Zeitpunkt auf, was eine deutlich längere Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität unter Osimertinib bedeutet.

Der weitestgehend positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich weiterhin auch in der Analyse der Verbesserungsrate. In den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion* und *soziale Funktion* bestand für Patienten des Osimertinib-Arms eine statistisch signifikant höhere Chance auf eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte. Lediglich in der Skala *kognitive Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Analysezeitraum bis Therapieabbruch

Um den Einfluss des Therapiewechsels aus dem Chemotherapie-Arm in den Osimertinib-Arm in dem Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zur Woche 24 zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können. Diese Ergebnisse zeigen in der Gesamtschau ein ähnliches Bild wie die Analysen bis Woche 24 und stützen die Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* wurde bei Patienten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden, häufiger beobachtet, wobei der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens im Osimertinib-Arm zudem statistisch signifikant später eintrat. Lediglich in der Skala *emotionale Funktion* wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Auch für den Analysezeitraum bis zum Therapieabbruch lag eine statistisch signifikant höhere Chance einer Verbesserung der Lebensqualität um mindestens zehn Punkte in den Skalen *globaler Gesundheitsstatus*, *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionale Funktion*, *kognitive Funktion* und *soziale Funktion* für Patienten vor, die mit Osimertinib behandelt wurden.

Der positive Effekt von Osimertinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestätigte sich auch in der Analyse der EQ-5D-VAS. Eine Verbesserung um mindestens zehn Punkte trat bei Patienten im Osimertinib-Arm in den Zeiträumen bis zur Woche 24 sowie bis zum Therapieabbruch statistisch signifikant häufiger im Vergleich zum Chemotherapie-Arm auf. Der numerische Vorteil von Osimertinib in der Zeit bis zur Verschlechterung um zehn Punkte war jedoch in beiden Zeiträumen nicht statistisch signifikant.

Sicherheit

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT
UE	AURA3 DCO2: n (%): 97,8 vs. 99,3 OR (95%-KI): 0,34 (0,02; 2,00); p=0,259 HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,294 (0,240; 0,362); **p<0,001**
SUE	AURA3 DCO2: n (%): 23,3 vs. 25,7 OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587 HR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,73); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,408 (0,272; 0,622); **p<0,001**
UE, die zum Therapieabbruch führten	AURA3 DCO2: n (%): 7,9 vs. 11,0 OR (95%-KI): 0,69 (0,35; 1,40): p=0,299 HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); **p=0,015** IDR (95%-KI): 0,322 (0,168; 0,633); **p=0,001**
UE mit CTCAE Grad ≥3	AURA3 DCO2: n (%): 29,4 vs. 47,1 OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); **p<0,001** HR (95%-KI): 0,31 (0,22; 0,43); **p<0,001** IDR (95%-KI): 0,223 (0,161; 0,310); **p<0,001**
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCO: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; n: Prozentualer Anteil der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind; OR: Odds Ratio; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie Datenschnitt DCO2: 02.09.2016	

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde gemäß Standard Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19 und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Schweregrad (Version 4.0) erfasst. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis, die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie das Inzidenzdichteverhältnis ausgewertet.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in beiden Behandlungsarmen für eine vergleichbare Anzahl an Patienten berichtet (Osimertinib: 97,8%; Chemotherapie: 99,3%). Da die Analyse der naiven Häufigkeit aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist, wurden expositionszeitadjustierte Analysen durchgeführt, um den wahren Behandlungseffekt von Osimertinib zu untersuchen. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses sowie der Inzidenz-

dichte ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,52 (0,42; 0,65); p<0,001; IDR (95%): 0,294 (0,240; 0,362); p<0,001).

In der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* (SUE) lag bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, der nicht statistisch signifikant war (Osimertinib: 23,3%; Chemotherapie: 25,7%; OR (95%-KI): 0,88 (0,55; 1,42); p=0,587). Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI: 0,47 (0,31; 0,73); p<0,001; IDR (95%): 0,408 (0,272; 0,622); p<0,001).

Ein *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* trat im Chemotherapie-Arm im Vergleich zum Osimertinib-Arm bei Betrachtung der naiven Häufigkeiten numerisch häufiger auf (Osimertinib: 7,9%; Chemotherapie: 11,0%). Bei der Betrachtung der expositionszeitadjustierten Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib (HR (95%-KI): 0,42 (0,21; 0,84); p=0,015; IDR (95%): 0,322 (0,168; 0,633); p=0,001).

Für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 wurden für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, bereits bei der Betrachtung der naiven Häufigkeiten ein statistisch signifikanter Vorteil berichtet (Osimertinib: 29,4%; Chemotherapie: 47,1%; OR (95%-KI): 0,47 (0,31; 0,72); p<0,001). Dieser deutliche Vorteil von Osimertinib bestätigte sich in den expositionszeitadjustierten Analysen (HR (95%-KI: 0,31 (0,22; 0,43); p<0,001; IDR (95%): 0,223 (0,161; 0,310); p<0,001).

Somit ist das Risiko an einem beliebigen Zeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden für Patienten im Osimertinib-Arm bei Betrachtung aller oben beschriebenen Kategorien statistisch signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorgelegten Ergebnisse dieser Nutzenbewertung zeigen in allen maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit, dass Osimertinib deutliche klinisch relevante und patientenrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-118: Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Osimertinib

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zum zweiten Progress	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zur zweiten Folgetherapie	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Zeit bis zum Therapieabbruch	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Objektive Ansprechrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	
Dysphagie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	
Haarausfall	
Hämoptyse	
Husten	
Periphere Neuropathie	
Schmerzen im Arm oder in der Schulter	
Schmerzen in anderen Körperteilen	
Schmerzen in der Brust	
Schmerzmedikation	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	
Fatigue	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	
Schmerzen	
Appetitverlust	
Diarrhö	
Dyspnoe	
Finanzielle Schwierigkeiten	
Schlaflosigkeit	
Verstopfung	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	
Globaler Gesundheitsstatus	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Physische Funktion	
Rollenfunktion	
Emotionale Funktion	
Kognitive Funktion	
Soziale Funktion	
EQ-5D	
VAS	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit	
UE	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	
UE, die zum Therapieabbruch führten	
UE mit CTCAE Grad ≥3	

Mortalität

Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (21) handelt es sich bei den beobachteten Wirksamkeitseffekten von Osimertinib um eine nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Damit ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**. Dieser ist im Wesentlichen dadurch begründet, dass trotz der bislang kurzen Nachbeobachtungszeiten und des erlaubten Therapiewechsels bereits ein numerischer Vorteil zugunsten von Osimertinib nachgewiesen und im adjustierten historischen Vergleich, bei dem das Gesamtüberleben nicht durch einen Therapiewechsel verzerrt ist, ein eindeutiger statistisch signifikanter Vorteil gezeigt wurde.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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 Patienten mit NSCLC angesehen (22, 23). Die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens wurde überdies in einer Patientenpräferenzstudie an 211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für die Patienten vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome als Therapieziel im Vordergrund stehen (24). Darüber hinaus ist bei Patienten mit NSCLC eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (25-27). Die in diesem Dossier vorgelegten Assoziationsanalysen zwischen der Krankheitsprogression und dem Gesamtüberleben zeigen zudem eindeutig, dass eine Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien für Patienten mit NSCLC mit einem deutlich erhöhten Risiko zu versterben verbunden ist. Sowohl bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der AURA3-Studie als auch der einzelnen Arme war das Sterberisiko für progrediente Patienten im Vergleich zu nicht-progredienten Patienten auf das mindestens 6-fache erhöht (28). Damit konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Mortalität hergestellt werden.

Für den einzelnen Patienten spielt der Krankheitsprogress eine herausragende Rolle, da dieser in der Mehrzahl der Fälle einen Therapiewechsel, meist eine Chemotherapie, welche für den Patienten häufig mit belastenden Nebenwirkungen verbunden ist, notwendig macht (29-39). Der Patient profitiert von der Osimertinib-Therapie beim Hinauszögern der Krankheitsprogression auch vom Hinauszögern von tumorassoziierten Symptomen.

Des Weiteren zeigen die Daten der AURA3-Studie zur intrakraniellen Wirksamkeit einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Osimertinib bezogen auf den Progress der Hirnmetastasen, was besonders bemerkenswert angesichts der ansonsten sehr limitierten Behandlungsmöglichkeiten bei Vorliegen von Hirnmetastasen ist. Somit ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ansprech- und Krankheitskontrollraten sowie Folgetherapien

Die EMA akzeptiert die objektive Ansprechrate als Endpunkt bei der klinischen Evaluation neuer Arzneistoffe zur Behandlung des NSCLC (22). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate ist von großer Bedeutung für Patienten, da eine zunehmende Raumforderung sowie eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors eine Vielzahl von Krankheitssymptomen verursachen, die die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. In diesem Zusammenhang konnte in der Literatur gezeigt werden, dass ein Tumoransprechen gemäß RECIST-Kriterien mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert ist (40).

Patienten in der vorliegenden Krankheitssituation profitierten unter einer Behandlung mit Osimertinib auch von sehr hohen, mit anderen Therapiealternativen bisher nicht erreichten, Ansprech- und Krankheitskontrollraten. Die Ergebnisse der AURA3-Studie belegen eindeutig, dass die Behandlung mit Osimertinib zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung durch die effektive Kontrolle der Tumorlast führt, die für Patienten durch die Linderung von Krankheitssymptomen direkt spürbar ist.

Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**, der mit einer großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einhergeht.

Symptomatik

Die Reduktion tumorassoziierter Symptome ist ein Haupttherapieziel bei der Behandlung von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem Lungenkrebs, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern (41, 42). Besonders in den fortgeschrittenen Stadien leiden die Patienten infolge von Raumforderungen des Primärtumors und/oder von Infiltrationen in andere Gewebe und der damit einhergehenden Beeinträchtigung von Organfunktionen.

Zu den häufigsten tumorbedingten Symptomen bei Patienten mit Lungenkrebs zählen z.B. Dyspnoe, Husten (einschließlich Bluthusten) und Schmerzen (43). Husten kostet einem geschwächten Patienten viel Kraft, der Bluthusten kann bei Verletzung größerer Gefäße akut lebensbedrohlich sein und ist selbst nach Hospitalisierung mit hoher Mortalität assoziiert (44).

Mehr als die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs leidet unter Dyspnoe, bei weiter fortschreitender Erkrankung nimmt die Anzahl der betroffenen Patienten noch weiter zu. Atemnot verursacht nicht nur körperliche Beschwerden, die die einfachsten täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen, sondern auch Angst und Depressionen, und ist deshalb umso belastender für den Patienten (45, 46). Neben den immensen psychosozialen Belastungen, denen die Patienten aufgrund der Erkrankung per se ausgesetzt sind (z.B. lebensbedrohliche Diagnose sowie radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang), werden die Patienten somit durch diese schwerwiegenden Symptome zusätzlich emotional stark belastet (41).

Auch der G-BA stellte in früheren Verfahren zu Arzneimitteln im Anwendungsgebiet NSCLC fest, dass es sich bei den für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen Symptomen wie Husten, Atemnot und Schmerz um für die Patienten sehr bedeutsame Symptome handelt (47, 48).

Bei den im vorliegenden Dossier beschriebenen Daten handelt es sich um Symptome, die, insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung, für den Patienten bedeutsam und belastend sind. Aufgrund der deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome ergibt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Intrakranielle Wirksamkeit von Osimertinib bei ZNS-Metastasierung

Hirnmetastasen treten bei Patienten mit NSCLC und besonders in der hier beschriebenen Zielpopulation häufig auf: etwa 25% der Patienten haben bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung im ZNS, in der Zweitlinientherapie sind es bereits über 30%. Eine zerebrale Metastasierung ist in der Regel mit einer verkürzten Überlebenszeit und mit lebensqualitätseinschränkenden schwerwiegenden Symptomen, wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Beeinflussung der Sensorik und Motorik verbunden. Die Therapie von Hirnmetastasen stellt ebenfalls eine große Herausforderung dar, da die bisher wichtigste Therapieoption, die Ganzhirnbestrahlung mit erheblichen Nebenwirkungen in Bezug auf cerebrale Leistungsfähigkeit wie z.B. Merkfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit oder Kombinationsfähigkeit einhergeht (49-51).

Bei NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen ist das Vorliegen einer EGFR-Mutation ein positiver prognostischer Faktor und es wurde eine Wirksamkeit auf die Metastasen einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed, einer Ganzhirn-bestrahlung sowie Gefitinib und Erlotinib gezeigt (50, 52-54). Bei Chemotherapie- und TKI-erfahrenen Patienten ist die Wirksamkeit einer nachfolgenden Chemotherapie limitiert (55-57), sodass für diese Patienten ein besonders hoher medizinischer Bedarf für effektive Therapieoptionen besteht.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zur intrakraniellen Wirksamkeit, dass unter Osimertinib im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der objektiven Ansprechrate sowie des progressionsfreien Überlebens bezogen auf die ZNS-Metastasen erreicht wird. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Ergebnissen zur Morbidität,

die eine bessere Tumorkontrolle mit einhergehender Verbesserung und zeitlicher Verzögerung krankheitsassoziierter Symptome aufzeigen, ist Osimertinib den bisherigen Therapieoptionen auch bezüglich der Wirksamkeit auf Hirnmetastasen überlegen und ist somit in der Lage, auch den therapeutischen Bedarf dieser besonderen Patientengruppe zu decken.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Morbidität zeigt Osimertinib einen bedeutenden Behandlungseffekt, der vor der Zulassung von Osimertinib bei Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC mangels effektiver Therapieoptionen in dieser Krankheitssituation bislang nicht möglich war. Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (21) zeigte Osimertinib gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung, welche mit einer Abschwächung bedeutender Symptome wie beispielsweise Dysphagie, Dyspnoe, periphere Neuropathie und Schmerzen in der Brust sowie auch mit einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblich höheren Ansprechrate, einer deutlich höheren Krankheitskontrollrate, einer wirksamen Behandlung von Hirnmetastasen und insbesondere auch eines deutlich verbesserten progressionsfreien Überlebens einhergeht. In Bezug auf die Nutzendimension Morbidität ergibt sich daher **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In mehreren Studien mit NSCLC-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Gesamtüberleben besteht sowie darüber hinaus die Lebensqualität als wichtiger prognostischer Faktor in der Therapie der Lungenkrebspatienten gilt (58-60).

Die in der AURA3-Studie beobachteten Vorteile von Osimertinib hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen sowohl im Einklang mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit und zur schnell einsetzenden und anhaltenden Linderung bedeutender Symptome und unterstreichen zudem eindrücklich auch die nachfolgend präsentierten Ergebnisse zur Verträglichkeit von Osimertinib.

Eine vergleichbare klinisch bedeutsame Stabilisierung oder gar Verbesserung der Lebensqualität ist für Patienten mit einem EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC nach Versagen einer EGFR-TKI-Behandlung in dieser besonders schweren Krankheitskonstellation bislang nicht beschrieben worden. Im Einklang mit § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (21) lässt sich aus den vorgelegten Daten zur Lebensqualität **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Derzeit erhalten Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation nach einer Krankheitsprogression unter einer EGFR-TKI-Behandlung zumeist eine Chemotherapie. Chemotherapien verursachen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinale Beschwerden, periphere Neuropathien und/oder hämatologische Zytopenien, die für die Patienten sehr belastend sind (29-39). Beinahe für alle Patienten mit NSCLC werden

unabhängig von der Behandlung unerwünschte Ereignisse berichtet, was sich auch in den beiden Behandlungsarmen der AURA3-Studie widerspiegelt. Diese Beobachtung unterstreicht die besondere Krankheitsschwere, in der sich diese onkologischen Patienten befinden und zeigt den Bedarf an gut verträglichen Therapieoptionen, die die Patienten nicht zusätzlich belasten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die mediane Behandlungsdauer mit Osimertinib zum DCO2 deutlich länger war als die mediane Behandlungsdauer im Chemotherapie-Arm der AURA3-Studie (Osimertinib: 11,43 Monate; Chemotherapie: 4,22 Monate). Somit ist ein Vergleich naiver Proportionen zuungunsten von Osimertinib verzerrt und als konservativ zu betrachten. Vor diesem Hintergrund ist es umso bemerkenswerter, dass bereits der prozentuale Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unter Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie nicht erhöht, sondern numerisch verringert war. Unter Berücksichtigung der expositionszeitadjustierten Analysen ergab sich für alle Sicherheitsendpunkte, also u*nerwünschte Ereignisse*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen* und *unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3* konsistent über sämtliche Analysen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Osimertinib. In der Gesamtschau profitieren Patienten unter Osimertinib von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere auch im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden und für den Patienten belastenden Nebenwirkungen. Aus den vorgelegten Analysen lässt sich somit **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Es ergibt sich somit in der Gesamtabwägung der vorgestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise, dass mit Osimertinib eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, sodass für die Zielpopulation daraus insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes abgeleitet werden kann (Tabelle 4-118).

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 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und nachgewiesener EGFR-T790M-Mutation	erheblich
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegt eine direkt vergleichende RCT vor. Indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt.

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

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

Ergänzend zu der direkt vergleichenden Evidenz aus der AURA3-Studie, werden Daten des überarbeiteten und aktualisierten adjustierten historischen Vergleichs, der bereits im Dossier zur ersten Nutzenbewertung von Osimertinib eingereicht wurde, vorgelegt, um den Effekt des Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe zu Osimertinib in der AURA3-Studie abzuschätzen. In dieser Version fanden sämtliche Anmerkungen aus der vorherigen Nutzenbewertung in Form von weiteren Sensitivitätsanalysen Berücksichtigung, um eine noch höhere interne und externe Validität der Ergebnisse zu erreichen.

Der adjustierte historische Vergleich basiert auf den einarmigen Phase-II-Studien AURA und AURA2 zu Osimertinib einerseits und dem Vergleichsarm der IMPRESS-Studie – entsprechend einer der vom G-BA vorgegebenen zVT – andererseits, welche hinsichtlich des Cross-Overs nicht verzerrt sind. Der adjustierte historische Vergleich erfolgte für Patienten, die nach einem EGFR-TKI einen Krankheitsprogress erlitten und bei denen eine nachgewiesene T790M-Mutation vorlag, gegenüber der vom G-BA vorgegebenen zVT Da auch für IMPRESS die patientenindividuellen Informationen verfügbar waren, konnte, um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline mithilfe eines Propensity Score Matchings, einem anerkannten statistischen Verfahren, entsprechend adjustiert werden.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten aus dem adjustierten historischen Vergleich eignen sich vollumfänglich – zusammen mit den Daten der AURA3-Studie – zur validen Beurteilung der Therapieeffekte von Osimertinib gegenüber der zVT und somit auch zur Herleitung des Zusatznutzens.

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[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) 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[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
AURA3	Regulatorische Studiendokumente: Studienprotokoll Edition 3 vom 21. März 2016 (17) Statistischer Analyseplan Edition 4 vom 07. Juli 2016 (18) Statistischer Analyseplan zum ZNS-Metastasen Report vom 08. Juli 2016 (159) Studienbericht DCO1 Edition 1 vom 09. November 2016 (15) Studienbericht DCO2 Edition 1 vom 07. Dezember 2016 (16) ZNS-Metastasen Report (14) Post-hoc-Analysen: Nachberechnungen (119-122, 124) PFS/OS-Assoziationsstudie (28) Registereinträge: clinicaltrials.gov (113) clinicaltrialsregister.eu (114) ICTRP (115) PharmNet.Bund (116) Publikation: Mok et al. 2016 (20)
AURAex	Regulatorische Studiendokumente: Studienprotokoll inkl. Amendments (70) Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 13.Januar 2015 (68) Studienbericht Edition 2 vom 07.September 2015 (73) Post-hoc-Analysen: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3) Registereinträge: clinicaltrials.gov (126) clinicaltrialsregister.eu (127) ICTRP (128) PharmNet.Bund (129) Publikation: Ryden et al. 2015 (160) Yang et al. 2017 (137)
AURA2	Regulatorische Studiendokumente: Studienprotokoll inkl. Amendments (71) Statistischer Analyseplan Edition 2 vom 13.Januar 2015 (69) Studienbericht Edition 2 vom 08.September 2015 (72) Post-hoc-Analysen: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3) Registereinträge: clinicaltrials.gov (130) clinicaltrialsregister.eu (131) ICTRP (132) Publikation: Gross et al. (125) Ryden et al. 2015 (160)

Studie	Quellen
AURApool	Regulatorische Studiendokumente: AURApool Integrated Summary of Efficacy (67) AURApool 90-day Safety Update (138) Post-hoc-Analysen: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich vom 06. Juli 2016 (3)
IMPRESS	Regulatorische Studiendokumente: Studienprotokoll inkl. Amendments (65) Statistischer Analyseplan Edition 4 vom 02.Juli 2014 (64) Studienbericht Edition 1 vom 18.November 2014 (75) Post-hoc-Analysen: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (3) Registereinträge: clinicaltrials.gov (133) clinicaltrialsregister.eu (134) ICTRP (135) PharmNet.Bund (136) Publikation: Soria et al. 2015 (62)
DCO: Datenschnitt; 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4101/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2794/2016-12-15_AM-RL-XII_Osimertinib-Fristverkuerzung_D-219_BAnz.pdf.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Comparison of Osimertinib (AZD9291) to a Non-Randomized Control Group Receiving Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with Locally advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation- and T790M-Mutation Positive (Edition 3). 2017.
4. 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.
5. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3 A [Stand: 15.03.2016]. 2016.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Osimertinib. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.
8. European Medicines Agency. Assessment report. TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165. 2015.
9. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 4 B [Stand: 15.03.2016]. 2016.
10. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02296125 D5160C00007 (FLAURA) [Abrufdatum: 03.02.2017]. 2017.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use. Type II Group of variations assessment report, TAGRISSO®. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0009/G. 2017.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2016. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf.

13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.
14. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CNS Metastases Efficacy Report - Multi-study Analysis of TAGRISSO™ (Osimertinib) Efficacy in Patients with Central Nervous System (CNS) Metastases Secondary to Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2016.
15. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 1; DCO1: 15. April 2016) -A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2016.
16. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 1; DCO2: 02. September 2016) -A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2016.
17. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 3; 21. März 2016) - A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2016.
18. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 4; 07. Juli 2016) - A Phase III, Open Label, Randomized Study of AZD9291 versus Platinum-Based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2016.
19. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 1.0; 08. Juli 2016) - A SAP for a multi-study analysis of patients with evidence of Intracranial CNS disease and of patients with and without any evidence of a history of brain metastases prior to treatment or randomization. 2016.
20. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(7):629-40.
21. 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. 2014. http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__5.html.

22. 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.
23. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Procedure No. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
24. 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.
25. Griebsch 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.
26. 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.
27. 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.
28. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Association of RECIST-Defined Progression Status and Overall Mortality in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Pre-vious Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibi-tor Therapy and whose Tumours harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (Study D5160C00003; AURA3). 2017.
29. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed) [Stand: Januar 2017]. 2017.
30. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10mg/ml [Stand: Februar 2014]. 2014.
31. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Carboplatin Accord® 10 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
32. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Cisplatin Accord® 1 mg/ml [Stand: April 2015]. 2015.
33. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml [Stand: März 2014]. 2014.
34. Cell Pharm GmbH. Fachinformation ELDISINE® (Vindesin) [Stand: Januar 2014]. 2014.
35. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg [Stand: März 2014]. 2014.
36. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation HOLOXAN (Ifosfamid) [Stand: Januar 2015]. 2015.
37. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Mitomycin medac [Stand: Mai 2016]. 2016.
38. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Paclitaxel Accord® [Stand: April 2015]. 2015.
39. Hikma Farmacêutica Portugal S.A. Fachinformation Riboposid® [Stand: Februar 2017]. 2017.

40. Tanvetyanon T, Eikman EA, Sommers E, Robinson L, Boulware D, Bepler G. Computed tomography response, but not positron emission tomography scan response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(28):4610-6.
41. 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;64(Supplement 2):e1- e164.
42. Iyer S, Roughley A, Rider A, Taylor-Stokes G. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2014;22(1):181-7.
43. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. The journal of supportive oncology. 2012;10(1):1-9.
44. Ficker JH, Bruckl WM, Suc J, Geise A. [Haemoptysis : Intensive care management of pulmonary hemorrhage]. Der Internist. 2017;58(3):218-25.
45. Shin JA, Kosiba JD, Traeger L, Greer JA, Temel JS, Pirl WF. Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. Journal of pain and symptom management. 2014;48(3):465-70.
46. O'Driscoll M, Corner J, Bailey C. The experience of breathlessness in lung cancer. European journal of cancer care. 1999;8(1):37-43.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4252/2017-03-16_AM-RL-XII_Crizotinib_D-261_TrG.pdf.
49. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Frontiers in oncology. 2014;4:248.
50. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(4):938-44.
51. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(30):3475-84.
52. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillotin D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-

01). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011;22(11):2466-70.
53. Dinglin XX, Huang Y, Liu H, Zeng YD, Hou X, Chen LK. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. Journal of neuro-oncology. 2013;112(3):461-6.
54. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. Neuro-oncology. 2010;12(11):1193-9.
55. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(17):3644-50.
56. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2001;12(1):59-67.
57. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;61(1):185-91.
58. Efficace F, Bottomley A, Smit EF, Lianes P, Legrand C, Debruyne C, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(11):1698-704.
59. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ, Wampfler J, Garces Y, Clark MM, et al. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(13):1498-504.
60. Jacot W, Colinet B, Bertrand D, Lacombe S, Bozonnat MC, Daures JP, et al. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(8):1458-64.
61. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5.
62. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2015;16(8):990-8.
63. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (DCO: 16. November 2015) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth

Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESsion Study) (D791LC00001). 2016.

64. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 1; 07. Februar 2012) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESsion Study) (D791LC00001). 2012.
65. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 1; 09. November 2011) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250 mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESsion Study) (D791LC00001). 2011.
66. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC medicine. 2010;8:18.
67. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Pooled Analysis of Efficacy: Supportive Tables and Figures and Statistical Analysis Plan for the Summary of Clinical Efficacy (20. Oktober 2015). 2015.
68. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan Phase II (Edition Number 2; 13. Januar 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA) (D5160C00001). 2015.
69. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Statistical Analysis Plan (Edition Number 2; 13. Januar 2015) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2015.
70. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Revised Clinical Study Protocol (Edition Number 3; 27. Februar 2014) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA) (D5160C00001). 2014.
71. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Protocol (Edition Number 1; 01. April 2014) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor

Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2014.
72. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 08.September 2015) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2015.
73. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 2; 07.September 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Dosis of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy wih an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA; Phase II component) (D5160C00001). 2015.
74. 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.
75. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number; 18.November 2014) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgRESsion Study) (D791LC00001). 2014.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05. 2011.
77. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
78. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Juli 2008. 2008.
79. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf.
80. 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.
81. 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.

82. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Inlyta (Axitinib). Procedure No. EMA/293828/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Bundesverfassungsgericht. Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6.12.2005, Absatz-Nr. (1 - 69). 2005. http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html.
88. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. European Medicines Agency. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Draft. Procedure No. EMA/CHMP/292464/2014. 2014.
93. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.
94. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.
95. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-

life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
96. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC cancer. 2011;11:353.
97. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and quality of life outcomes. 2011;9:106.
98. Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials — 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. EJC Supplements. 2012;10(1):141-9.
99. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. European journal of cancer. 1994;30a(5):635-42.
100. Larsson M, Ljung L, Johansson BB. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. European journal of cancer care. 2012;21(5):642-9.
101. Rabin R, de Charro F. Q-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33:5(337-343).
102. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. 2015.
103. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 5.1. 2015.
104. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care. 2005;6(2):124-30.
105. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(2):305-11.
106. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(5):708-15.
107. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation. 2005;14(6):1523-32.
108. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.
109. European Medicines Agency. ICH Topic E 3. Structure and Content of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. 1996. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf.
110. European Medicines Agency. ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95. 2002.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.
111. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden. 2015. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
112. 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.
113. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02151981 D5160C00003 (AURA3) [Abrufdatum: 08.02.2017]. 2017.
114. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht NCT02151981 D5160C00003 (AURA3) [Abrufdatum: 08.02.2017]. 2017.
115. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht NCT02151981 D5160C00003 (AURA3) [Abrufdatum: 08.02.2017]. 2017.
116. PharmNetBund. Registerbericht NCT02151981 D5160C00003 (AURA3) [Abrufdatum: 08.02.2017]. 2017.
117. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. REASON: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.
118. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
119. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Mortality and Morbidity (DCO2: 02. September 2016) - A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2017.
120. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Morbidity (DCO1: 15. April 2016) - A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2017.
121. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 (DCO1: 15. April 2016) - A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2017.
122. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - EQ-5D (DCO1: 15. April 2016) - A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose

Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2017.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
124. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Safety (DCO2: 02. September 2016) - A Phase III, Open-label, Randomized Study of AZD9291 (Osimertinib) versus Platinum-based Doublet Chemotherapy for Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours Harbour a T790M mutation within the Epidermal Growth Factor Receptor Gene (AURA3) (D5160C00003). 2017.
125. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2016;17(12):1643-52.
126. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01802632 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 03.02.2017]. 2017.
127. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 15.03.2017]. 2017.
128. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EUCTR2012-004628-39-DE D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 15.03.2017]. 2017.
129. PharmNetBund. Registerbericht 2012-004628-39 D5160C00001 (AURA) [Abrufdatum: 15.03.2017]. 2017.
130. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT02094261 D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 03.02.2017]. 2017.
131. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2014-000531-17 D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 15.03.2017]. 2017.
132. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EUCTR2014-000531-17-ES D5160C00002 (AURA2) [Abrufdatum: 15.03.2017]. 2017.
133. ClinicalTrials.gov. Registerbericht NCT01544179 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 22.03.2017]. 2017.
134. ClinicalTrialsRegister.eu. Registerbericht 2011-004942-16 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 22.03.2017]. 2017.
135. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. Registerbericht EUCTR2011-004942-16-ES D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 22.03.2017]. 2017.
136. PharmNetBund. Registerbericht 2011-004942-16 D791LC00001 (IMPRESS) [Abrufdatum: 22.03.2017]. 2017.
137. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(12):1288-96.
138. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 90-day Safety Update Pooled Analysis of Safety: Supportive Tables, Figures, and Listings, Compilation of ILD Narratives, and an ILD Autopsy Report (21. August 2015). 2015.

139. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016.
140. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) für das Jahr 2014; Abrufdatum: 10.01.2017. 2014. http://www.gbe-bund.de/gbe10/trecherche.prc_them_rech?tk=3600&tk2=3900&p_uid=gast&p_aid=33962185&p_sprache=D&cnt_ut=1&ut=3900.
141. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015.
142. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2008;3(1):30-6.
143. Hirsh V. Is the Evaluation of Quality of Life in NSCLC Trials Important? Are the Results to be Trusted? Frontiers in oncology. 2014;4:173.
144. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher 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.
145. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. The oncologist. 2015;20(4):400-10.
146. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, Yeap BY, Janne PA, Riely GJ, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2009;15(16):5267-73.
147. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. The New England journal of medicine. 2010;362(25):2380-8.
148. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. 2011;17(6):1616-22.
149. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2013;8(2):229-37.
150. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2012;13(5):528-38.
151. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. The oncologist. 2013;18(11):1214-20.

152. Mariano C, Bosdet I, Karsan A, Ionescu D, Murray N, Laskin JJ, et al. A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. Lung cancer. 2014;83(1):73-7.
153. Masuda T, Imai H, Kuwako T, Miura Y, Yoshino R, Kaira K, et al. Efficacy of platinum combination chemotherapy after first-line gefitinib treatment in non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societie. 2015;17(9):702-9.
154. Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim JS, et al. Pemetrexed Singlet versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association. 2015.
155. Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2015;76(4):771-6.
156. Tseng JS, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yu CJ, Liao WY, et al. Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemonaive patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. OncoTargets and therapy. 2014;7:799-805.
157. Wu JY, Shih JY, Yang CH, Chen KY, Ho CC, Yu CJ, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. International Journal of Cancer (Journal International du Cancer). 2010;126(1):247-55.
158. Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(12):1091-7.
159. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A SAP for a multi-study analysis of patients with evidence of Intracranial CNS disease and of patients with and without any evidence of a history of brain metastases prior to treatment or randomization. 2016.
160. Ryden A, Lawrance R, Papadakis K, Ghiorghiu S, Walding A. Patient-reported symptom response and impact of treatment with AZD9291 for advanced non-small cell lung cancer. Poster presented at the European Cancer Congress, 25-29 September 2015, Vienna, Austria. 2015.
161. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Cochrane Book Series - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Chapter 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE. Wiley-Blackwell. 2008.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.3.1 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	2.270
2	NSCLC.mp.	4.092
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	5.852
4	adenocarcinoma/	2.558
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	507
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8.662
7	Osimertinib.mp.	15
8	Tagrisso.mp.	1
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	12
10	7 or 8 or 9	18
11	6 and 10	17
Cochrane Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
12[a]	remove duplicates from 11	**14**

a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (161)[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.1 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	40.856
2	NSCLC.mp.	30.634
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	57.053

#	Suchbegriffe	Ergebnis
4	adenocarcinoma/	140.524
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	18.073
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	198.351
7	Osimertinib.mp.	104
8	Tagrisso.mp.	12
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	105
10	7 or 8 or 9	178
11	6 and 10	145
12	limit 11 to (english or german)	140
13	randomized controlled trial.pt.	449.153
14	controlled clinical trial.pt.	91.962
15	randomized.ab.	390.344
16	placebo.ab.	184.241
17	clinical trials as topic.sh.	181.556
18	randomly.ab.	272.438
19	trial.ti.	175.002
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.103.860
21	exp animals/ not humans.sh.	4.327.457
22	20 not 21	1.018.564
23	randomized controlled trial.pt.	449.153
24	randomized.mp.	708.230
25	placebo:.mp.	204.301
26	23 or 24 or 25	775.591
27	12 and 22	14
28	12 and 26	4
29	27 or 28	15
30	exp humans/ or human?.mp.	16.966.905
31	exp animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	2.1381.193
32	(12 and 30) or (12 not 31)	125
33[c]	Clinical Trial.pt.	508.418
34[c]	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.007.475
35[c]	exp Clinical Study/	814.698
36[c]	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	1.781.545
37[c]	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.299.257
38[c]	33 or 34 or 35 or 36 or 37	2.922.047

#	Suchbegriffe	Ergebnis
39[c]	32 and 38	48
40[c]	39 not 29	34
Medline Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
41[b]	remove duplicates from 29	**11**
Medline Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
42[c]	remove duplicates from 40	**27**

a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Die Filter werden lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.

b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

c: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.1 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	49.662
2	NSCLC.mp.	52.646
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	95.080
4	adenocarcinoma/	105.226
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	36.913
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	213.980
7	osimertinib/	427
8	Osimertinib.mp.	430
9	Tagrisso.mp.	37
10	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	351
11	7 or 8 or 9 or 10	538
12	6 and 11	462
13	12 not Medline.cr.	460
14	limit 13 to (english or german)	452
15	random*.tw.	1.184.347
16	placebo*.mp.	396.602

#	Suchbegriffe	Ergebnis
17	double-blind*.tw.	178.351
18	15 or 16 or 17	1.423.426
19	14 and 18	49
20	exp human/ or human?.mp.	19.202.952
21	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.055.434
22	(14 and 20) or (14 not 21)	448
23[c]	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.554.277
24[c]	exp clinical study/	8.271.883
25[c]	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	2.189.152
26[c]	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.895.202
27[c]	23 or 24 or 25 or 26	9.757.986
28[c]	22 and 27	340
29[c]	28 not 19	298
EMBASE Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
30[b]	remove duplicates from 19	**38**
EMBASE Einträge zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimitel		
31[c]	remove duplicates from 29	**240**

a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter werden lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.

b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

c: Dargestellt sind auch die Suchschritte zur Identifizierung weiterer Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Osimertinib

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3 Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	2.270
2	NSCLC.mp.	4.092
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	5.852
4	adenocarcinoma/	2.558
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	507
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8.662
7	Osimertinib.mp.	15
8	Tagrisso.mp.	1
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	12
10	7 or 8 or 9	18
11	6 and 10	17
Cochrane Einträge zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
12[a]	remove duplicates from 11	**14**
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (161)[a] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)t[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3 Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	40.856
2	NSCLC.mp.	30.634
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell	57.053

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	
4	adenocarcinoma/	140.524
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	18.073
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	198.351
7	Osimertinib.mp.	104
8	Tagrisso.mp.	12
9	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	105
10	7 or 8 or 9	178
11	6 and 10	145
12	limit 11 to (english or german)	140
13	randomized controlled trial.pt.	449.153
14	controlled clinical trial.pt.	91.962
15	randomized.ab.	390.344
16	placebo.ab.	184.241
17	clinical trials as topic.sh.	181.556
18	randomly.ab.	272.438
19	trial.ti.	175.002
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	1.103.860
21	exp animals/ not humans.sh.	4.327.457
22	20 not 21	1.018.564
23	randomized controlled trial.pt.	449.153
24	randomized.mp.	708.230
25	placebo:.mp.	204.301
26	23 or 24 or 25	775.591
27	12 and 22	14
28	12 and 26	4
29	27 or 28	15
30	exp humans/ or human?.mp.	16.966.905
31	exp animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	2.1381.193
32	(12 and 30) or (12 not 31)	125
33	Clinical Trial.pt.	508.418
34	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.007.475
35	exp Clinical Study/	814.698
36	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	1.781.545
37	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.299.257

#	Suchbegriffe	Ergebnis
38	33 or 34 or 35 or 36 or 37	2.922.047
39	32 and 38	48
40	39 not 29	34
Medline Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
41[b]	remove duplicates from 29	**11**
Medline Einträge zu weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
42[b]	remove duplicates from 40	**27**

a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Die Filter werden lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.
b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3 Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	49.662
2	NSCLC.mp.	52.646
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	95.080
4	adenocarcinoma/	105.226
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	36.913
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	213.980
7	osimertinib/	427
8	Osimertinib.mp.	430
9	Tagrisso.mp.	37
10	(AZD9291 or AZD 9291).mp.	351
11	7 or 8 or 9 or 10	538
12	6 and 11	462
13	12 not Medline.cr.	460
14	limit 13 to (english or german)	452
15	random*.tw.	1.184.347
16	placebo*.mp.	396.602
17	double-blind*.tw.	178.351

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	15 or 16 or 17	1.423.426
19	14 and 18	49
20	exp human/ or human?.mp.	19.202.952
21	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.055.434
22	(14 and 20) or (14 not 21)	448
23	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.554.277
24	exp clinical study/	8.271.883
25	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	2.189.152
26	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.895.202
27	23 or 24 or 25 or 26	9.757.986
28	22 and 27	340
29	28 not 19	298
EMBASE Einträge zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
30[b]	remove duplicates from 19	**38**
EMBASE Einträge zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimitel		
31[b]	remove duplicates from 29	**240**
a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt. b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	2.270
2	NSCLC.mp.	4.092
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	5.852
4	adenocarcinoma/	2.558
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	507
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8.662

#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/	383
8	((epidermal growth factor adj3 receptor) or (EGF adj3 receptor)).mp.	2.148
9	(EGFR or HER or ERBB).mp.	5.651
10	(GEFITINIB or IRESSA or ZD1839 or ZD-1839 or ERLOTINIB or TARCEVA or CP-358774 or CP358774 or CP-358,774 or CP358,774 or OSI-774 or OSI774 or AFATINIB or GIOTRIF or BIBW-2992 or BIBW2992).mp.	1.122
11	7 or 8 or 9 or 10	6.992
12	Carboplatin/	1.086
13	(CARBOPLATIN or CARBOSIN or CARBOTEC or ERCAR or NEOCARBO or PARAPLATIN? or CARBOPLAT or PLATINWAS or RIBOCARBO or BLASTOCARB or NEALORIN or CBDCA or JM-8 or JM8 or NSC-241240 or NSC241240).mp.	3.443
14	Cisplatin/	3.453
15	(CISPLATIN or DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM or CIS-PLATINUM or DICHLORODIAMMINEPLATINUM* or CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM or PLATINO? or BIOCISPLATINUM or PLATIDIAM or NSC-119875 or NSC119875).mp.	8.803
16	Pemetrexed/	187
17	(PEMETREXED or ALIMTA or MTA or LY-231514 or LY231514 or LY-231,514 or LY231,514).mp.	865
18	(VINORELBIN? or NAVELBINE or KW-2307 or KW2307).mp.	1.029
19	Vindesine/	255
20	(VINDESIN? or DESACETYLVINBLASTIN? AMID? or COMPOUND 112531 or COMPOUND112531 or ELDISIN? or ENISON or NSC-245467 or NSC245467).mp.	542
21	Etoposide/	1.233
22	(ETOPOSID? or ETOPOS or EXITOP or LASTET or ONKOPOSID or RIBOPOSID or TOPOSAR or VEPESID? or CELLTOP or EPOSIN or ETOMEDAC or ETO-GRY or ETOGRY or NSC-141540 or NSC141540 or VP 16-213 or VP16213 or VP-16 or VP16 or DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID*).mp.	2.939
23	Ifosfamide/	401
24	(IFOSFAMID? or Isofosfamid? or Isophosphamid? or Iphosphamid? or ISO-ENDOXAN or ISOENDOXAN or HOLOXAN or NSC-109724 or NSC109724 or NSC-109,724 or NSC109,724 or ASTA Z 4942 or ASTAZ4942).mp.	1.026
25	Mitomycin/	960
26	(MITOMYCIN? or MITOCIN? or AMETYCIN? or MUTAMYCIN? or NSC-26980 or NSC26980).mp.	2.243
27	(DOCETAXEL or DOCETAXOL or TAXO?TERE or NSC 628503 or NSC628503 or RP-56976 or RP56976).mp.	3406
28	Paclitaxel/	1.564
29	(PACLITAXEL or ANZATAX or TAXOL or PAXENE or PRAXEL or ONXOL or NSC-125973 or NSC125973).mp.	4.783
30	(GEMCITABIN? or dFdCyd or 2',2'-DFDC or LY-188011 or LY188011 or	2.566

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	GEMZAR).mp.	
31	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	20.589
32	6 and 11 and 31	524
Cochrane Einträge zu Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
33[a]	remove duplicates from 32	**284**
a: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (161) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3 Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	40.856
2	NSCLC.mp.	30.634
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	57.053
4	adenocarcinoma/	140.524
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	18.073
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	198.351
7	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/	33.989
8	((epidermal growth factor adj3 receptor) or (EGF adj3 receptor)).mp.	52.248
9	(EGFR or HER or ERBB).mp.	18.9335
10	(GEFITINIB or IRESSA or ZD1839 or ZD-1839 or ERLOTINIB or TARCEVA or CP-358774 or CP358774 or CP-358,774 or CP358,774 or OSI-774 or OSI774 or AFATINIB or GIOTRIF or BIBW-2992 or BIBW2992).mp.	10.266
11	7 or 8 or 9 or 10	210.163
12	Carboplatin/	10.371
13	(CARBOPLATIN or CARBOSIN or CARBOTEC or ERCAR or NEOCARBO or PARAPLATIN? or CARBOPLAT or PLATINWAS or RIBOCARBO or BLASTOCARB or NEALORIN or CBDCA or JM-8 or JM8 or NSC-241240 or NSC241240).mp.	15.835
14	Cisplatin/	45.824
15	(CISPLATIN or DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM or CIS-PLATINUM or DICHLORODIAMMINEPLATINUM* or CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM or PLATINO? or BIOCISPLATINUM or PLATIDIAM or NSC-119875 or	66.155

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	NSC119875).mp.	
16	Pemetrexed/	1.636
17	(PEMETREXED or ALIMTA or MTA or LY-231514 or LY231514 or LY-231,514 or LY231,514).mp.	5.985
18	(VINORELBIN? or NAVELBINE or KW-2307 or KW2307).mp.	3.953
19	Vindesine/	1.274
20	(VINDESIN? or DESACETYLVINBLASTIN? AMID? or COMPOUND 112531 or COMPOUND112531 or ELDISIN? or ENISON or NSC-245467 or NSC245467).mp.	1.827
21	Etoposide/	15.549
22	(ETOPOSID? or ETOPOS or EXITOP or LASTET or ONKOPOSID or RIBOPOSID or TOPOSAR or VEPESID? or CELLTOP or EPOSIN or ETOMEDAC or ETO-GRY or ETOGRY or NSC-141540 or NSC141540 or VP 16-213 or VP16213 or VP-16 or VP16 or DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID*).mp.	25.860
23	Ifosfamide/	4.566
24	(IFOSFAMID? or Isofosfamid? or Isophosphamid? or Iphosphamid? or ISO-ENDOXAN or ISOENDOXAN or HOLOXAN or NSC-109724 or NSC109724 or NSC-109,724 or NSC109,724 or ASTA Z 4942 or ASTAZ4942).mp.	6.820
25	Mitomycin/	11.414
26	(MITOMYCIN? or MITOCIN? or AMETYCIN? or MUTAMYCIN? or NSC-26980 or NSC26980).mp.	20.970
27	(DOCETAXEL or DOCETAXOL or TAXO?TERE or NSC 628503 or NSC628503 or RP-56976 or RP56976).mp.	14.220
28	Paclitaxel/	22.758
29	(PACLITAXEL or ANZATAX or TAXOL or PAXENE or PRAXEL or ONXOL or NSC-125973 or NSC125973).mp.	33.381
30	(GEMCITABIN? or dFdCyd or 2',2'-DFDC or LY-188011 or LY188011 or GEMZAR).mp.	14.336
31	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	157.117
32	6 and 11 and 31	1.949
33	limit 32 to (english or german)	1.737
34	randomized controlled trial.pt.	44.9153
35	controlled clinical trial.pt.	91.962
36	randomized.ab.	390.344
37	placebo.ab.	184.241
38	clinical trials as topic.sh.	181.556
39	randomly.ab.	272.438
40	trial.ti.	175.002
41	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	1.103.860
42	exp animals/ not humans.sh.	4.327.457

#	Suchbegriffe	Ergebnis
43	41 not 42	1.018.564
44	randomized controlled trial.pt.	449.153
45	randomized.mp.	708.230
46	placebo:.mp.	204.301
47	44 or 45 or 46	775.591
48	33 and (43 or 47)	667
49	exp humans/ or human?.mp.	16.966.905
50	exp animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	21.381.193
51	(33 and 49) or (33 not 50)	1.650
52	Clinical Trial.pt.	508.418
53	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.007.475
54	exp Clinical Study/	814.698
55	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	1.781.545
56	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.299.257
57	52 or 53 or 54 or 55 or 56	2.922.047
58	51 and 57	878
59	58 not 48	322
Medline Einträge zu Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
60[b]	remove duplicates from 48	**620**
61[b]	remove duplicates from 59	**303**

a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Die Filter werden lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.
b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.03.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (61)[a]
Bezug	Abschnitt 4.3.2.3 Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp non small cell lung cancer/	49.662
2	NSCLC.mp.	52.646
3	((non-small-cell adj10 carcino*) or (nonsmall-cell adj10 carcino*) or (non-small-cell	95.080

#	Suchbegriffe	Ergebnis
	adj10 canc*) or (nonsmall-cell adj10 canc*)).mp.	
4	adenocarcinoma/	105.226
5	(adenocarcinoma? adj10 lung?).mp.	36.913
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	213.980
7	exp epidermal growth factor receptor/	62.040
8	exp gefitinib/	20.480
9	exp erlotinib/	22.462
10	exp afatinib/	2.697
11	((epidermal growth factor adj3 receptor) or (EGF adj3 receptor)).mp.	106.284
12	(EGFR or HER or ERBB).mp.	270.273
13	(GEFITINIB or IRESSA or ZD1839 or ZD-1839 or ERLOTINIB or TARCEVA or CP-358774 or CP358774 or CP-358,774 or CP358,774 or OSI-774 or OSI774 or AFATINIB or GIOTRIF or BIBW-2992 or BIBW2992).mp.	33.528
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	341.013
15	*Carboplatin/	12.283
16	(CARBOPLATIN or CARBOSIN or CARBOTEC or ERCAR or NEOCARBO or PARAPLATIN? or CARBOPLAT or PLATINWAS or RIBOCARBO or BLASTOCARB or NEALORIN or CBDCA or JM-8 or JM8 or NSC-241240 or NSC241240).ti,ab.	21.016
17	*Cisplatin/	54.790
18	(CISPLATIN or DIAMMINODICHLORIDE, PLATINUM or CIS-PLATINUM or DICHLORODIAMMINEPLATINUM* or CIS-DIAMMINEDICHLOROPLATINUM or PLATINO? or BIOCISPLATINUM or PLATIDIAM or NSC-119875 or NSC119875).ti,ab.	74.197
19	*Pemetrexed/	2.775
20	(PEMETREXED or ALIMTA or MTA or LY-231514 or LY231514 or LY-231,514 or LY231,514).ti,ab.	8.131
21	*Vinorelbine/	3.264
22	(VINORELBIN? or NAVELBINE or KW-2307 or KW2307).ti,ab.	5.463
23	*Vindesine/	2.418
24	(VINDESIN? or DESACETYLVINBLASTIN? AMID? or COMPOUND 112531 or COMPOUND112531 or ELDISIN? or ENISON or NSC-245467 or NSC245467).ti,ab.	1.726
25	*Etoposide/	16.261
26	(ETOPOSID? or ETOPOS or EXITOP or LASTET or ONKOPOSID or RIBOPOSID or TOPOSAR or VEPESID? or CELLTOP or EPOSIN or ETOMEDAC or ETO-GRY or ETOGRY or NSC-141540 or NSC141540 or VP 16-213 or VP16213 or VP-16 or VP16 or DEMETHYL EPIPODOPHYLLOTOXIN ETHYLIDINE GLUCOSID*).ti,ab.	28.940
27	*Ifosfamide/	5.941
28	(Ifosfamid? or Isofosfamid? or Isophosphamid? or Iphosphamid? or ISO-ENDOXAN or ISOENDOXAN or HOLOXAN or NSC-109724 or NSC109724 or NSC-109,724 or NSC109,724 or ASTA Z 4942 or ASTAZ4942).ti,ab.	7.743

#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	*Mitomycin/	6.283
30	(MITOMYCIN? or MITOCIN? or AMETYCIN? or MUTAMYCIN? or NSC-26980 or NSC26980).ti,ab.	19.157
31	*Docetaxel/	12.018
32	(DOCETAXEL or DOCETAXOL or TAXO?TERE or NSC 628503 or NSC628503 or RP-56976 or RP56976).ti,ab.	21.597
33	*Paclitaxel/	24.776
34	(PACLITAXEL or ANZATAX or TAXOL or PAXENE or PRAXEL or ONXOL or NSC-125973 or NSC125973).ti,ab.	42.441
35	*Gemcitabine/	11.784
36	(Gemcitabin? or dFdCyd or 2',2'-DFDC or LY-188011 or LY188011 or Gemzar).ti,ab.	21.497
37	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	212.819
38	6 and 14 and 37	4.305
39	38 not Medline.cr.	4.140
40	limit 39 to (english or german)	3.868
41	random*.tw.	1.184.347
42	placebo*.mp.	396.602
43	double-blind*.tw.	178.351
44	41 or 42 or 43	1.423.426
45	40 and 44	1.265
46	exp human/ or human?.mp.	19.202.952
47	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.055.434
48	(40 and 46) or (40 not 47)	3.714
49	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.554.277
50	exp clinical study/	8.271.883
51	(trial? or stud*3).ct,pt,ti.	2.189.152
52	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.895.202
53	49 or 50 or 51 or 52	9.757.986
54	48 and 53	2.842
55	54 not 45	1.739
EMBASE Einträge zu Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes		
56[b]	remove duplicates from 45	**782**
57[b]	remove duplicates from 55	**1.397**
a: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.		

#	Suchbegriffe	Ergebnis
b: Die grau hinterlegten Zeilen zeigen die Anzahl relevanter Treffer.		

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Advanced Search*: Search Terms]
Treffer	54

Studienregister	**EU clinical trials register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTndl!-410093236
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	11

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	67

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Textfelder]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Title]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Active Substance]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Product name/code]
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Osimertinib

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Advanced Search*: Search Terms]
Treffer	54

Studienregister	**EU clinical trials register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTndl!-410093236
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	11

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	67

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.02.2017
Suchstrategie	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Textfelder]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Title]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Active Substance]
	AZD9291 OR TAGRISSO OR OSIMERTINIB [Product name/code]
Treffer	4

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.03.2017
Suchstrategie	EGFR OR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) OR HER1 OR ErbB1 [*Advanced Search*: Search Terms]
	(NON SMALL CELL LUNG CANCER) OR NSCLC OR (CARCINOMA NON SMALL CELL LUNG) OR (ADENOCARCINOMA AND LUNG) [*Advanced Search*: Conditions]
Treffer	692

Studienregister	**EU clinical trials register**
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=JfyHQ3xJcyTrMhG9MPxL5tQ6DtnrKjRL6P2LPypH25Pfqf7xTndl!-410093236
Datum der Suche	03.03.2017
Suchstrategie	((NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND CANCER) OR NSCLC OR (CARCINOMA AND NON AND SMALL AND CELL AND LUNG) OR (ADENOCARCINOMA AND LUNG)) AND (EGFR OR (EPIDERMAL AND GROWTH AND FACTOR AND RECEPTOR) OR HER1 OR ErbB1) [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	223

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	03.03.2017
Suchstrategie	NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND CANCER AND EGFR OR NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND CANCER AND EPIDERMAL AND GROWTH AND FACTOR AND RECEPTOR OR NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND CANCER AND HER1 OR NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND CANCER AND ErbB1 OR NSCLC AND EGFR OR NSCLC AND EPIDERMAL AND GROWTH AND FACTOR AND RECEPTOR OR NSCLC AND HER1 OR NSCLC AND ErbB1 OR CARCINOMA AND NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND EGFR OR CARCINOMA AND NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND EPIDERMAL AND GROWTH AND FACTOR AND RECEPTOR OR CARCINOMA AND NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND HER1 OR CARCINOMA AND NON AND SMALL AND CELL AND LUNG AND ErbB1 OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND EGFR OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND EPIDERMAL AND GROWTH AND FACTOR AND RECEPTOR OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND HER1 OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND ErbB1 [*Basissuche: Suchschlitz*]
Treffer	752

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	03.03.2017
Suchstrategie	NON SMALL CELL LUNG CANCER OR NSCLC OR CARCINOMA NON SMALL CELL LUNG OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND EGFR [Textfelder]
	NON SMALL CELL LUNG CANCER OR NSCLC OR CARCINOMA NON SMALL CELL LUNG OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR [Textfelder]
	NON SMALL CELL LUNG CANCER OR NSCLC OR CARCINOMA NON SMALL CELL LUNG OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND HER1 [Textfelder]
	NON SMALL CELL LUNG CANCER OR NSCLC OR CARCINOMA NON SMALL CELL LUNG OR ADENOCARCINOMA AND LUNG AND ErbB1 [Textfelder]
Treffer	88

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
1	Andersohn F, Mann H;Mitsudomi T, Mok TSK, Chih-Hsin YJ;Papadakis K, Hoyle C. Adjusted indirect comparison using propensity score matching of osimertinib to doublet chemotherapy in patients with EGFRm T790M NSCLC who have progressed after EGFR-TKI. Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6).	Publikationstyp
2	Castellanos EH, Horn L, Castellanos EH, Horn L. Generations of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Perils and Progress. Current Treatment Options in Oncology. 2015;16(10).	Publikationstyp
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, Chih-Hsin Yang J, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372(18):1689-99.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)
5	Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. F1000Prime Reports. 2014;6:117.	Publikationstyp
6	Wu Y. Aura3 design: A randomised, phase III study of AZD9291 versus second-line chemotherapy for patients (PTS) with EGFR-TKI-resistant (T790M) advanced non-small cell lung cancer. 2015.	Publikationstyp (Konferenzabstract)
a: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen für Osimertinib

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
1	AZD9291 could be an option for NSCLC. Cancer discovery. 2014;4(8).	Publikationstyp
2	Ahn MJ, Tsai CM, Yang JCH, Shepherd FA, Satouchi M, Kim DW, et al. AZD9291 activity in patients with EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases: Data from Phase II studies. European Journal of Cancer. 2015;51(suppl_3):625-626.	Publikationstyp
3	Andersohn F, Mann H;Mitsudomi T, Mok TSK, Chih-Hsin YJ;Papadakis K, Hoyle C. Adjusted indirect comparison using propensity score matching of osimertinib to doublet chemotherapy in patients with EGFRm T790M NSCLC who have progressed after EGFR-TKI. Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6).	Publikationstyp
4	Bodnar C. Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with Osimertinib. Journal of clinical oncology. 2016;33(15suppl_1)	Publikationstyp
5	Castellanos EH, Horn L, Castellanos EH, Horn L. Generations of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: Perils and Progress. Current Treatment Options in Oncology. 2015;16(10).	Publikationstyp
6	Chia PL, John T. Vortex Keratopathy Presumed Secondary to AZD9291. 2015;10(12):1807-1808.	Intervention
7	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
8	Gautschi O, Aebi S, Heukamp LC. Successful AZD9291 Therapy Based on Circulating T790M. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(12):e122-e124.	Publikationstyp
9	Goss GD, Yang JCH, Ahn MJ, Tsai CM, Bazhenova L, Sequist LV. AZD9291 in pre-treated patients with T790M positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Pooled analysis from two Phase II studies. European Journal of Cancer. 2015;51(suppl_3):640.	neuer Datenschnitt verfügbar
10	Jamal-Hanjani M, Lee S. Lung cancer. Lung Cancer Management. 2015;4(3):117-123.	Publikationstyp
11	Jänne PA, Ahn M, Kim D, Kim S, Planchard D, Ramalingam SS, et al. A phase I study of AZD9291 in patients with EGFR-TKI-resistant advanced NSCLC-updated progression free survival and duration of response data. Annals of Oncology. 2015;26:60.	Publikationstyp
12	Jänne PA, Chih-Hsin Yang J, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2015;372(18):1689-99.	Intervention (Osimertinib in Kapselform)
13	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):370-372.	Intervention
14	Michels S, Fischer R, Heydt C, Ihle M, Scheffler M, Scheel A, et al. Mechanisms of primary and acquired resistance to 3rd generation EGFR TKI treatment in EGFR mutated lung adenocarcinoma. Oncology Research and Treatment. 2016;39:252-253.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
15	Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(7):629-640.	RCT-Studie, in Abschnitt 4.3.1 dargestellt
16	Nie K, Zou X, Geng C, Zhang L, Liu S, Zhang C, Ji Y. AZD9291-induced acute interstitial lung disease. Chinese Medical Journal. 2016;129(12):1507-1508.	Studientyp
17	Planchard D, Perol M, Quantin X, Cortot A, Cadranel J, Schott R, Dansin E, et al. Osimertinib in EGFR T790M positive advanced NSCLC (aNSCLC)-real-life data from the French temporary authorization for use (ATU) program. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
18	Riely GJ, Yu HA. EGFR: The Paradigm of an Oncogene-Driven Lung Cancer. Clinical cancer research. 2015;21(10):2221-2226.	Publikationstyp
19	Rudell K, Papadakis K, Bodnar C, Hoyle C, Ghlorghlu S, Ryden A. The impact of osimertinib on function and health status for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Publikationstyp
20	Ryden A, Lawrance R, Papadakis K, Ghiorghiu S, Walding A. Patient-reported symptom response and impact of treatment with AZD9291 for advanced non-small-cell lung cancer. European Journal of Cancer. 2015;51:606,	Publikationstyp
21	Stinchcombe TE. Recent advances in the treatment of non-small cell and small cell lung cancer. F1000Prime Reports. 2014;6:117.	Publikationstyp
22	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
23	Wu Y. Aura3 design: A randomised, phase III study of AZD9291 versus second-line chemotherapy for patients (PTS) with EGFR-TKI-resistant (T790M) advanced non-small cell lung cancer. 2015.	Publikationstyp (Konferenzabstract)
a: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
1	LUX-lung 5: A randomized, open-label, phase III trial of afatinib (A) plus paclitaxel (P) versus investigator's choice of chemotherapy (ICC) in patients (PTS) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who had progressed on erlotinib/gefitinib (E/G) and afatinib. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2014;12(10suppl18):13-14.	Studienpopulation
2	Abdel-Rahman OM. Personalized PD-1/PD-L1 inhibitor therapy for advanced non small cell lung cancer beyond first line; a meta-analysis of potential predictive factors. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
3	Brady AK, McNeill JD, Judy B, Bauml J, Evans TL, Cohen RB, et al. Survival outcome according to KRAS mutation status in newly diagnosed patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with platinum doublet chemotherapy. Oncotarget. 2015;6(30):30287-30294.	Studienpopulation
4	Brower V. Afatinib and chemotherapy in non-small-cell lung cancer. The Lancet Oncology. 2016;17(2):e47.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
5	Chen YM, Shih JF, Fan WC, Wu CH, Chou KT, Tsai CM, et al. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. Journal of the Chinese Medical Association : JCMA. 2011;74(5):209-14.	Studienpopulation
6	Chiappori A, Kolevska T, Burington B, Spigel D, Hager S, Rarick M, et al. A randomized phase II study of the telomerase inhibitor imetelstat as maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer. Cancer Research. 2013;73(8suppl.1).	Publikationstyp
7	Chung K, Shih J, Yu C. Favorable response to gefitinib treatment of lung adenocarcinoma with coexisting germline and somatic epidermal growth factor receptor mutations. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(34):e701-e703.	Studientyp
8	Fu P, Dowlati A, Pennell N, Sharma N, Yi Q, Halmos B. Interaction of treatment and biomarker in advanced NSCLC. Reviews on recent clinical trials. 2017.	Studienpopulation
9	Gadgeel SM, Gadgeel SM. The optimal chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer patients. Current Oncology Reports. 2011;13:272-9.	Publikationstyp
10	Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S, et al. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2013;22(5):1015-26.	Studienpopulation
11	Garon EB, Herbst RS, Kim D, Felip E, Perez-Gracia JL, Han J, et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Publikationstyp
12	Gettinger SN, Brahmer JR, Rizvi NA, Ready N, Chow LQM, Antonia SJ, et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-963558; ONO-4538) versus docetaxel in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15suppl.1).	Publikationstyp
13	Giuliani J, Bonetti A. Second-Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer. 2016;17(2).e25-e27.	Studienpopulation
14	Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, Sequist LV. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. The oncologist. 2013;18(11):1214-1220.	Studienpopulation
15	Girard N, Jacoulet P, Gainet M, Elleuch R, Pernet D, Depierre A, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2009;4(12):1544-9.	Studienpopulation
16	Granados ALO, Quesada NC, Garrido CR, Sanjuan MR, Fernandez-Navarro M, Fernandez YP, et al. Lung cancer in octogenarians. Retrospective study of clinical characteristics and therapy in a single-center and a 5-year experience. Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Publikationstyp
17	Gridelli C, Butts C, Ciardiello F, Feld R, Gallo C, Perrone F. An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial. Clinical lung cancer. 2008;9(4):235-8.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
18	Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. Journal of clinical oncology. 2012;30(24):3002-11.	Studienpopulation
19	Halmos B. Erlotinib beyond progression study: Randomized phase II study comparing chemotherapy plus erlotinib with chemotherapy alone in EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI)-responsive, non-small cell lung cancer (NSCLC) that subsequently progresses. Journal of clinical oncology. 2013;31(15suppl.1).	Publikationstyp
20	Halmos B, Pennell NA, Fu P, Saad S, Gadgeel S, Otterson GA, et al. Randomized Phase II Trial of Erlotinib Beyond Progression in Advanced Erlotinib-Responsive Non-Small Cell Lung Cancer. The oncologist. 2015;20(11):1298-1303.	Studienpopulation
21	Hao Z, Tian C, Yang F, Zhang J. Correlation between expression of epidermal growth factor receptor and adverse reactions after chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2015;31(5):1115-1120.	Studienpopulation
22	Hasegawa Y, Miura D, Kitamura C, Suzuki T, Kobayashi K, Sato N. A randomized phase II trial of gemcitabine plus carboplatin: Biweekly versus standard schedules in patients with advanced non-small cell lung cancer. Chemotherapy. 2013;59(5):346-53.	Studienpopulation
23	Heist RS, Fidias P, Huberman M, Ardman B, Sequist LV, Temel JS, et al. A phase II study of oxaliplatin, pemetrexed, and bevacizumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2008;3:1153-8.	Studienpopulation
24	Hernandez M, Neninger E, Ortiz RA, Camacho K, Amador RM, Bello L. Switch maintenance therapy with racotumomab or nimotuzumab vs docetaxel for NSCLC patients. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
25	Hirai K, Yokouchi H, Azuma K, Minemura H, Sekine S, Kanazawa K, et al. Clinical features of non-squamous non-small-cell lung cancer patients treated with long-term pemetrexed. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9suppl.2):420.	Publikationstyp
26	Ho M, Chung F, Wang C, Kuo H. The clinical efficacy of 1st line platinum-based doublet chemotherapy followed by 2nd line tyrosine kinase inhibitors (TKI) is better than 1st line TKI followed by 2nd line chemotherapy in patients with mutant EGFR lung adenocarcinoma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013;187.	Publikationstyp
27	Hong T, Zhang R, Cai D, Wu X, Hua D. Second-line epidermal growth factor receptor inhibitors followed by third-line pemetrexed or the reverse sequence: a retrospective analysis of 83 Chinese patients with advanced lung adenocarcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2011:1-7.	Studienpopulation
28	Hotta K, Sasaki J, Saeki S, Takigawa N, Katsui K, Takayama K, et al. Gefitinib Combined With Standard Chemoradiotherapy in EGFR-Mutant Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The LOGIK0902/OLCSG0905 Intergroup Study Protocol. Clinical lung cancer. 2015.	Publikationstyp
29	Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2011;50(4):582-8.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
30	Jiang X, Yang B, Lu J, Zhan Z, Li K, Ren X. Pemetrexed-based chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma patients with different EGFR genotypes. Tumor Biology. 2015;36(2):861-869.	Studienpopulation
31	Johnson DH HR. ZD1839 ('Iressa') in combination with paclitaxel & carboplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III clinical trial (INTACT 2). Annals of oncology. 2002;13(suppl5):127.	Studienpopulation
32	Jungmayr P. Lung cancer: Oral alternatives to chemotherapy. Deutsche Apotheker Zeitung. 2009;149(15):40-41.	Publikationstyp
33	Kanaji N, Tadokoro A, Kita N, Murota M, Ishii T, Takagi T, et al. Impact of idiopathic pulmonary fibrosis on advanced non-small cell lung cancer survival. Journal of cancer research and clinical oncology. 2016;142(8):1855-1865.	Studienpopulation
34	Kaneda T, Yoshioka H, Tamiya M, Tamiya A, Hata A, Okada A, et al. Differential efficacy of cisplatin plus pemetrexed between L858R and Del-19 in advanced EGFR-mutant non-squamous non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
35	Kim S, Wu Y, Nakagawa K, Yang J, Ahn M, Wang J, et al. Retrospective analysis of ctdna EGFR mutations in the phase III, randomized impress study. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9suppl.2):204-205.	Publikationstyp
36	Krishnamurthy J, Salimath S, Jayraj B, Gubanna MV. H-score on cell blocks and core biopsies in evaluating epidermal growth factor receptor (EGFR) expression for predicting a response to tyrosine kinase inhibitors in non small cell lung cancer (NSCLC). Acta Cytologica. 2016;60:134.	Publikationstyp
37	Krodel A. Longer survival and better quality of life with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer. Krankenhauspharmazie. 2006;27(12):546-547.	Publikationstyp
38	Le Caer H, Barlesi F, Corre R, Jullian H, Bota S, Falchero L, et al. A multicenter phase II randomized study of docetaxel (D)/gemcitabine (G) weekly followed by erlotinib (E) after progression versus erlotinib followed by docetaxel/gemcitabine after progression in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients selected with a comprehensive geriatric assessment (CGA): Groupe Franais de Pneumocancerologie (GFPC)*0504. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15suppl.1).	Publikationstyp
39	Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2013;105(9):595-605.	Studienpopulation
40	Lee SJ, Sun J, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn M. Pemetrexed plus platinum versus pemetrexed alone in non-small cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs. Lung Cancer. 2015;90(2):261-266.	Studienpopulation
41	Lee CK, Man J, Lord S, Links M, Gebski V, Mok T, Yang JC. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(2):403-407.	Studienpopulation
42	Li T, Piperdi B, Walsh WV, Kim M, Gucalp R, Haigentz M, et al. Randomized phase II study of pharmacodynamic separation (PDS) of pemetrexed (Pem) and erlotinib (Erl) versus pem alone in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15suppl.1).	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
43	Li T, Piperdi B, Walsh WV, Kim M, Beckett LA, Gucalp R, et al. Randomized Phase 2 Trial of Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Intercalated Erlotinib Versus Pemetrexed Alone for Advanced Nonsquamous, Non-small-cell Lung Cancer. Clinical lung cancer. 2017;18(1):60-67.	Studienpopulation
44	Lin L, Zhao J, Hu J, Huang F, Han J, He Y, Cao X. Comparison of the efficacy and tolerability of gefitinib with pemetrexed maintenance after first-line platinum-based doublet chemotherapy in advanced lung adenocarcinoma: Single-center experience. OncoTargets and Therapy. 2016;9:6305-6314.	Studienpopulation
45	Mariano C, Bosdet I, Karsan A, Ionescu D, Murray N, Laskin JJ, et al. A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2014;83(1):73-77.	Studienpopulation
46	Merz R. Targeted therapies - A look into the future. Tumor Diagnostik und Therapie. 2010;31(3):143-144.	Publikationstyp
47	Miyauchi E, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, et al. Efficacy of chemotherapy after first-line gefitinib therapy in EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer-data from a randomized Phase III study comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel (NEJ002). Japanese journal of clinical oncology. 2015;45(7):670-6.	Studienpopulation
48	Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(7):629-640.	RCT-Studie, in Abschnitt 4.3.1 dargestellt
49	Morris D, Tu D, Tehfe MA, Nicholas GA, Goffin JR, Gregg RW, et al. A randomized phase II study of reolysin in patients with previously treated advanced or metatstatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) receiving standard salvage chemotherapy-Canadian cancer trials group IND 211. Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Publikationstyp
50	Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E, Pan IW, Mallick R, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2013;82(3):469-76.	Studienpopulation
51	Park S, Park TS, Choi C, Lee DH, Kim S, Lee J, et al. Survival Benefit of Pemetrexed in Lung Adenocarcinoma Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Rearrangements. Clinical Lung Cancer. 2015;16(5):e83-e89.	Studienpopulation
52	Park S, Keam B, Kim SH, Kim KH, Kim YJ, Kim JS, et al. Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association. 2015;47(4):630-637.	Studienpopulation
53	Popat S, Mellemgaard A, Fahrbach K, Martin A, Rizzo M, Kaiser R, et al. Nintedanib plus docetaxel as second-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Future oncology (London, England). 2015;11(3):409-20.	Studienpopulation
54	Reckamp KL. Combination chemotherapy for older adults with advanced non-small-cell lung cancer. The Lancet. 2011;378(9796):1055-1057.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
55	Rybkin II;Smit E;Kopp HG;Kim DW;Spira A;Berruti A, et al. PS01.60: Ph Ib/II, Trial of INC280 +/- Erlotinib vs Platinum + Pemetrexed in Adult pts with EGFR-Mutated, cMET amplified, EGFR TKI Resistant, Advanced NSCLC: Topic: Medical Oncology. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(11S):307-308.	Publikationstyp
56	Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bennouna J, Chen YM, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016.	Studienpopulation
57	Shukuya T, Ko R, Mori K, Kato M, Yagishita S, Kanemaru R, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2015;76(4):771-776.	Studienpopulation
58	Smit EF, Kopp H, Kim D, Tortora G, Spira AI, Berruti A, et al. GEOMETRY duo-1: A phase (Ph) Ib/II, multicenter trial of oral cMET inhibitor capmatinib (INC280) +/- erlotinib vs platinum + pemetrexed in adult patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated, cMET-amplified, locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance to prior EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Journal of Clinical Oncology. 2016;34.	Publikationstyp
59	Soria J, Kim S, Wu Y, Nakagawa K, Yang J, Ahn M, et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC after progression on 1st line gefitinib (IMPRESS study): Final overall survival (OS) analysis. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
60	Soria J, Kim S, Wu Y, Nakagawa K, Yang J, Ahn M. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC resistant to first-line gefitinib: Impress T790M subgroup analysis. Journal of Thoracic Oncology. 2015;10(9suppl.2): 207-208.	Publikationstyp
61	Soto PH. Overview of the extensive patient experience with gefitinib (IRESSA). European Respiratory Review. 2004;13(93):124-130.	Studienpopulation
62	Sun JM, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Kim TY, et al. The relationship between response to previous systemic treatment and the efficacy of subsequent pemetrexed therapy in advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2010;68(3):427-32.	Studienpopulation
63	Sun J, Rampal S, Lee G, Lee J, Choi Y, Parasuraman B, et al. Real world impact of epidermal growth factor receptor mutation status on treatment patterns in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;80(2):191-196.	Studienpopulation
64	Takahashi Y, Eguchi T, Bains S, Adusumilli PS. Significance of IASLC/ATS/ERS classification for early-stage lung adenocarcinoma patients in predicting benefit from adjuvant chemotherapy. Annals of Translational Medicine. 2016;4(4).	Publikationstyp
65	Takeda M, Okamoto I, Sakai K, Tanaka K, Terashima M, Nishio K, Nakagawa K. Successful long-term treatment with pemetrexed of NSCLC associated with EML4-ALK and low thymidylate synthase expression. Clinical Lung Cancer. 2012;13(2):157-159.	Studientyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
66	Tan EH, Banna G, Ramlau R, Ceresoli GL, Camerini A, Milanowski J, et al. A Phase II study of oral vinorelbine monotherapy in patients with advanced EGFR-positive non-small-Cell lung cancer (NSCLC) after failure of EGFR-TKI in first line (NAVoTRIAL 2): Preliminary efficacy and safety results. European Journal of Cancer. 2015;51:615-616.	Publikationstyp
67	Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. Chest. 2009;135(6):1596-609.	Publikationstyp
68	Tassinari D, Drudi F, Lazzari-Agli L, Tombesi P, Sartori S. Second-line treatments of advanced non-small-cell lung cancer: New evidence for clinical practice. Annals of Oncology. 2010;21(2):428-429.	Publikationstyp
69	Tseng J, Yang T, Chen K, Hsu K, Yu C, Liao W, et al. Prior EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy did not influence the efficacy of subsequent pemetrexed plus platinum in advanced chemonaive patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. OncoTargets and Therapy. 2014;7.799-805.	Studienpopulation
70	Tseng YH, Tseng YC, Lin YH, Lee YC, Perng RP, Whang-Peng J, Chen YM. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Salvage Chemotherapy in EGFR-Mutated Elderly Pulmonary Adenocarcinoma Patients. The oncologist. 2015;20(7):758-766.	Studienpopulation
71	Tseng Y, Hung H, Sung Y, Tseng Y, Lee Y, Whang-Peng J, Chen Y. Efficacy of chemotherapy in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutated metastatic pulmonary adenocarcinoma patients who had acquired resistance to first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI). Journal of Chemotherapy. 2016;28(1):50-58.	Studienpopulation
72	Wang X, Zhou E. Translational research on epidermal growth factor receptor gene mutations in targeted therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer. Journal of International Translational Medicine. 2015;3(4):248-252.	Studienpopulation
73	Wassermann K. Weather forecast summer appetizers. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2005;31(8):387-390.	Publikationstyp
74	Waterhouse DM, Hainsworth JD, Greco FA, Barnes EK, Lobo CF, Gian V, et al. Adjuvant carboplatin, docetaxel, bevacizumab, and erlotinib versus chemotherapy alone in patients with resected non-small cell lung cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI). Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15suppl.1).	Publikationstyp
75	Wu J, Shih J, Yang C, Chen K, Ho C, Yu C, Yang P. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. International Journal of Cancer. 2010;126(1):247-255.	Studienpopulation
76	Wu S, Yang C, Yu C, Lee J, Hsu Y, Chang Y, et al. Good response to pemetrexed in patients of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. Lung Cancer. 2011;72(3):333-339.	Studienpopulation
77	Wu Y, Park K, Kim D, Soo R, Stammberger U, Chen W, et al. Design of a phase II trial comparing tepotinib + gefitinib with cisplatin + pemetrexed in EGFR inhibitor-resistant, c-Met+ NSCLC. Annals of Oncology. 2016;27.	Publikationstyp
78	Xiao Y, Zhan P, Yuan D, Liu H, Lv T, Shi Y, Song Y. Chemotherapy plus Vandetanib or Chemotherapy Alone in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Four Randomised Controlled Trials. Clinical Oncology. 2013;25(1):e7-e15.	Studienpopulation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente[a]	Ausschlussgrund
79	Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, Han BH. Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. PloS one. 2015;10(7): e0131278.	Studienpopulation
80	Xu YH, Mei JS, Zhou J, Xu YH, Mei JS, Zhou J. Randomized study of gefitinib versus pemetrexed as maintenance treatment in patients with advanced glandular non-small cell lung cancer. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(4):6242-6.	Studienpopulation
81	Xu W, Jin C, Dai X, Lv X, Xu W, Jin C, et al. A meta-analysis of erlotinib versus docetaxel for advanced nonsmall-cell lung cancer with poor prognosis. Indian journal of cancer. 2015;52 Suppl:12-6.	Studienpopulation
82	Yang CJ, Tsai MJ, Hung JY, Liu TC, Chou SH, Lee JY, et al. Pemetrexed had significantly better clinical efficacy in patients with stage IV lung adenocarcinoma with susceptible EGFR mutations receiving platinum-based chemotherapy after developing resistance to the first-line gefitinib treatment. OncoTargets and therapy. 2016;9:1579-1587.	Studienpopulation
83	Zhao YL, Han S, Pu R, Shi LW, Zhao YL, Han S, et al. The comparisons of the efficacy and toxicity between gefitinib and docetaxel for patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. Indian journal of cancer. 2014;51 Suppl 3:86-91.	Studienpopulation
84	Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H, Zhong A, Xiong X, et al. The efficacy and safety of pemetrexed-based doublet therapy compared to pemetrexed alone for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an updated meta-analysis. Drug design, development and therapy. 2015;9:3685-93.	Studienpopulation
85	Zhou C, Qin Y, Xie Z, Zhang J, Ou-Yang M, Li S, Chen R. Efficacy of third-line pemetrexed monotherapy versus pemetrexed combination with bevacizumab in patients with advanced egfr mutation-positive lung adenocarcinoma. Chinese Journal of Cancer Research. 2014;26(6):705-710.	Studienpopulation
86	Zhou F, Zhou C. Necitumumab for patients with non-squamous NSCLC: Uninspiring results. The Lancet Oncology. 2015;16(3):246-247	Publikationstyp
87	Zugazagoitia J, Puente J, Gonzalez-Larriba JL, Manzano A, Sotelo M, Hernandez S, et al. Erlotinib versus pemetrexed for pretreated non-squamous non-small cell lung cancer patients in clinical practice. Oncology (Switzerland). 2013;84(5):255-264.	Studienpopulation
a: Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen wurden nicht getrennt nach den einzelnen Datenbanken aufgeführt. Publikationen, die in mehr als einer Datenbank identifiziert wurden, wurden nur einmal aufgeführt.		

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT02096679 (D5160C00011)	AstraZeneca. 1-10-2015. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679	Studientyp
2	NCT02491944 (D5160C00020)	AstraZeneca. 19-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase I, Open-label Study to Assess Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 vs an IV Dose of [14C]AZD9291. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944	Studientyp
3	NCT01802632 (D5160C00001, **AURA**)	AstraZeneca. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632	Studientyp
4	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. 13-7-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Studientyp
5	NCT02224053 (D5160C00010)	AstraZeneca. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053	Studienpopulation
6	NCT02529995 (D5160C00018)	AstraZeneca. 29-8-2016. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Studientyp
7	NCT02094261 (D5160C00002, **AURA2**)	AstraZeneca. 21-11-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261	Studientyp
8	NCT02442349 (D5160C00017)	AstraZeneca. 13-9-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
9	NCT02454933 (D5165C00001, **CAURAL**)	AstraZeneca. 13-12-2016. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Vergleichstherapie
10	NCT02317016 (D5160C00019)	AstraZeneca. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Studientyp
11	NCT02197234 (D5160C00014)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Studientyp
12	NCT02157883 (D5160C00012)	AstraZeneca. 4-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Studientyp
13	NCT02197247 (D5160C00013)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Studientyp
14	NCT02163733 (D5160C00009)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Intervention
15	NCT01951599 (D5160C00005)	AstraZeneca. 6-4-2016. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599	Studientyp
16	NCT02143466 (D5160C00006)	AstraZeneca. 23-1-2017. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Studientyp
17	NCT02777567 (D5160R00009)	AstraZeneca. 18-1-2017. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567	Studientyp
18	NCT02228369 (D6030C00001)	AstraZeneca. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
19	NCT02161770 (D5160C00008)	AstraZeneca. 5-1-2017. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Blood Levels and Safety of AZD9291 in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770	Studientyp
20	NCT02756039 (D5160C00025)	AstraZeneca. 13-1-2017. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756039	Studientyp
21	NCT02368990 (D5160R00001)	AstraZeneca Parexel. 6-7-2015. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	Studientyp
22	NCT02405247 (D5160R00003)	AstraZeneca Parexel. 30-7-2015. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Studientyp
23	NCT02296125 (D5160C00007)	AstraZeneca Parexel. 16-12-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Publikationstyp
24	NCT02511106 (D5164C00001, **ADAURA**)	AstraZeneca Parexel. 12-12-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Studienpopulation
25	NCT02474355 (D5160C00022, **ASTRIS**)	AstraZeneca Parexel. 21-12-2016. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Studientyp
26	NCT02179671 (D4191C00011)	AstraZeneca Quintiles, I. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671	Intervention
27	NCT02923947 (D5160C00035)	AstraZeneca Quintiles, I. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923947	Studientyp
28	NCT02908750 (D5160C00036)	AstraZeneca Quintiles, I. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSOâ„¢) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
29	NCT02997501 (D5160C00042)	AstraZeneca TigerMed. 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501	Studientyp
30	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267	Studientyp
31	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2-8-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286	Studientyp
32	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345	Vergleichstherapie
33	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893	Publikationstyp
34	NCT02954523	Giuseppe Giaccone AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack University Medical Center Georgetown University. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523	Intervention
35	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858	Studientyp
36	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314	Studientyp
37	NCT02917993	Incyte Corporation AstraZeneca. 30-11-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
38	NCT02841579 (**AZENT**)	MedSIR AstraZeneca. 3-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579	Studientyp
39	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech, I. 23-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203	Studientyp
40	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
41	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 1-2-2017. ClinicalTrials.gov: NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Studientyp
42	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
43	NCT02971501	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501	Vergleichstherapie
44	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
45	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 24-1-2017. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835	Studientyp
46	NCT02811354	National University Hospital, S.A.S.C.R.I. 21-6-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
47	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 9-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Intervention
48	NCT02504346 (**TREM**)	Oslo University Hospital AstraZeneca. 20-7-2015. ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	Studientyp
49	NCT02959749	Qingdao Central Hospital. 7-11-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749	Vergleichstherapie
50	NCT02736513	Rabin Medical Center. 19-6-2016. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513	Studientyp
51	NCT02824952	Rabin Medical Center AstraZeneca. 17-11-2016. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824952	Studientyp
52	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 20-11-2016. ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333	Studientyp
53	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centre Network. 24-10-2016. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935	Studientyp
EU Clinical Trials Register			
54	2014-000370-19	Clovis Oncology, I. 14-1-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
55	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 10-10-2016. WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer(LOGIK1603 / WJOG9116L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218	Studientyp
56	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 12-9-2016. WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553	Studientyp
57	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 9-1-2017. WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib)(LOGIK1607). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290	Studientyp
58	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 7-11-2016. WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076	Studientyp
59	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 10-10-2016. WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710	Studientyp
60	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group. 9-1-2017. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Vergleichstherapie
61	JPRN-UMIN000024327	Miyagi Cancer Center. 7-11-2016. WHO ICTRP: An observational study of serum and cerebrospinal fluid concentrations of osimertinib for the treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327	Studientyp

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
62	JPRN-UMIN000025278	Miyagi Cancer Center. 9-1-2017. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA during the osimertinib treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278	Studientyp
63	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group (. 31-1-2017. WHO ICTRP: An obsevational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718	Studientyp
64	JPRN-UMIN000023823	North East Japan Study Group (. 9-1-2017. WHO ICTRP: Osimertinib in pre-treated poor PS patients with T790M-positive advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823	Studientyp
65	JPRN-UMIN000023853	Osaka University, G.s.o.M.R.m.A.a.R.D. 12-9-2016. WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853	Studientyp
66	JPRN-UMIN000023761	West Japan Oncology Group. 7-11-2016. WHO ICTRP: A phase I study of osimertinib with bevacizumab and randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (WJOG8715L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761	Vergleichstherapie
PharmNet.Bund			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			

a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt. Aus diesem Grund sind zu den Registern ICTRP, EU CTR und PharmNet.Bund keine Einträge gemacht worden.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last updated

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clincial Trials Registry Platform WHO: Daten Registration

PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Osimertinib

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV			
1	NCT02096679 (D5160C00011)	AstraZeneca. 1-10-2015. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Pharmacokinetic and Mass Balance of Single Dose [14C] AZD9291 in Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096679	Studienpopulation
2	NCT02491944 (D5160C00020)	AstraZeneca. 19-8-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase I, Open-label Study to Assess Bioavailability of a Single Oral Dose of AZD9291 vs an IV Dose of [14C]AZD9291. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491944	Studienpopulation
3	NCT02451852 (D5160C00021)	AstraZeneca. 13-7-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Endpunkte
4	NCT02224053 (D5160C00010)	AstraZeneca. 23-5-2016. ClinicalTrials.gov: Drug-Drug Interaction Study With AZD9291 and Omeprazole in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224053	Studienpopulation
5	NCT02529995 (D5160C00018)	AstraZeneca. 29-8-2016. ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Endpunkte
6	NCT02442349 (D5160C00017)	AstraZeneca. 13-9-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Studienpopulation
7	NCT02454933 (D5165C00001, **CAURAL**)	AstraZeneca. 13-12-2016. ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Publikationstyp
8	NCT02317016 (D5160C00019)	AstraZeneca. 3-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Endpunkte

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
9	NCT02197234 (D5160C00014)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Endpunkte
10	NCT02157883 (D5160C00012)	AstraZeneca. 4-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Intervention
11	NCT02197247 (D5160C00013)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Studienpopulation
12	NCT02163733 (D5160C00009)	AstraZeneca. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Intervention
13	NCT01951599 (D5160C00005)	AstraZeneca. 6-4-2016. ClinicalTrials.gov: To Determine the Relative Bioavailability of Different Formulations of AZD9291 and the Effect of Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951599	Studienpopulation
14	NCT02143466 (D5160C00006)	AstraZeneca. 23-1-2017. ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Studientyp
15	NCT02777567 (D5160R00009)	AstraZeneca. 18-1-2017. ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567	Studienpopulation
16	NCT02228369 (D6030C00001)	AstraZeneca. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Intervention
17	NCT02161770 (D5160C00008)	AstraZeneca. 5-1-2017. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Blood Levels and Safety of AZD9291 in Patients With Advanced Solid Tumours and Normal Liver Function or Mild or Moderate Liver Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161770	Studienpopulation
18	NCT02756039 (D5160C00025)	AstraZeneca. 13-1-2017. ClinicalTrials.gov: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756039	Studienpopulation

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
19	NCT02368990 (D5160R00001)	AstraZeneca Parexel. 6-7-2015. ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	keine Daten verfügbar
20	NCT02405247 (D5160R00003)	AstraZeneca Parexel. 30-7-2015. ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Intervention
21	NCT02296125 (D5160C00007)	AstraZeneca Parexel. 16-12-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Publikationstyp
22	NCT02511106 (D5164C00001, **ADAURA**)	AstraZeneca Parexel. 12-12-2016. ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Studienpopulation
23	NCT02474355 (D5160C00022, **ASTRIS**)	AstraZeneca Parexel. 21-12-2016. ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	keine Daten verfügbar
24	NCT02179671 (D4191C00011)	AstraZeneca Quintiles, I. 22-7-2016. ClinicalTrials.gov: Immune-Modulated Study of Selected Small Molecules (Gefitinib, AZD9291, or Selumetinib + Docetaxel) or a 1st Immune-Mediated Therapy (IMT; Tremelimumab) With a Sequential Switch to a 2nd IMT (MEDI4736) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02179671	Intervention
25	NCT02923947 (D5160C00035)	AstraZeneca Quintiles, I. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Osimertinib in Patients w/ Adv Solid Tumours & Normal Kidney Function or Severe Kidney Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923947	Studienpopulation
26	NCT02908750 (D5160C00036)	AstraZeneca Quintiles, I. 23-9-2016. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSOâ„¢) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750	Intervention
27	NCT02997501 (D5160C00042)	AstraZeneca TigerMed. 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501	keine Daten verfügbar
28	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. 31-10-2014. ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
29	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2-8-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286	keine Daten verfügbar
30	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345	Intervention
31	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 4-8-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893	keine Daten verfügbar
32	NCT02954523	Giuseppe Giaccone AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack University Medical Center Georgetown University. 2-11-2016. ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523	Intervention
33	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 20-1-2017. ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858	Endpunkte
34	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 3-10-2016. ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314	keine Daten verfügbar
35	NCT02917993	Incyte Corporation AstraZeneca. 30-11-2016. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993	Intervention
36	NCT02841579 (**AZENT**)	MedSIR AstraZeneca. 3-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579	Studienpopulation
37	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech, I. 23-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203	Studienpopulation

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
38	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
39	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 1-2-2017. ClinicalTrials.gov: NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Studienpopulation
40	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
41	NCT02971501	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501	keine Daten verfügbar
42	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). 31-1-2017. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
43	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 24-1-2017. ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835	Intervention
44	NCT02811354	National University Hospital, S.A.S.C.R.I. 21-6-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354	keine Daten verfügbar
45	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 9-9-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Intervention

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
46	NCT02504346 (**TREM**)	Oslo University Hospital AstraZeneca. 20-7-2015. ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	keine Daten verfügbar
47	NCT02959749	Qingdao Central Hospital. 7-11-2016. ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749	keine Daten verfügbar
48	NCT02736513	Rabin Medical Center. 19-6-2016. ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513	Endpunkte
49	NCT02824952	Rabin Medical Center AstraZeneca. 17-11-2016. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824952	keine Daten verfügbar
50	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 20-11-2016. ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333	keine Daten verfügbar
51	NCT02664935	University of Birmingham Cancer Research UK AstraZeneca Pfizer Experimental Cancer Medicine Centre Network. 24-10-2016. ClinicalTrials.gov: National Lung Matrix Trial: Multi-drug Phase II Trial in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664935	Studienpopulation
EU Clinical Trials Register			
52	2014-000370-19	Clovis Oncology, I. 14-1-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase 2/3 Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
53	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 10-10-2016. WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer(LOGIK1603 / WJOG9116L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218	keine Daten verfügbar

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
54	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 12-9-2016. WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553	keine Daten verfügbar
55	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 9-1-2017. WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib)(LOGIK1607). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290	Endpunkte
56	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 7-11-2016. WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076	keine Daten verfügbar
57	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 10-10-2016. WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710	Studienpopulation
58	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group. 9-1-2017. WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	keine Daten verfügbar
59	JPRN-UMIN000024327	Miyagi Cancer Center. 7-11-2016. WHO ICTRP: An observational study of serum and cerebrospinal fluid concentrations of osimertinib for the treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024327	Endpunkte
60	JPRN-UMIN000025278	Miyagi Cancer Center. 9-1-2017. WHO ICTRP: An observational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA during the osimertinib treatment of lung cancer harboring EGFR activating and T790M mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025278	Endpunkte

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien[a]	Ausschlussgrund
61	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group (. 31-1-2017. WHO ICTRP: An obsevational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718	Studienpopulation
62	JPRN-UMIN000023823	North East Japan Study Group (. 9-1-2017. WHO ICTRP: Osimertinib in pre-treated poor PS patients with T790M-positive advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023823	Studienpopulation
63	JPRN-UMIN000023853	Osaka University, G.s.o.M.R.m.A.a.R.D. 12-9-2016. WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853	Endpunkte
64	JPRN-UMIN000023761	West Japan Oncology Group. 7-11-2016. WHO ICTRP: A phase I study of osimertinib with bevacizumab and randomized phase II study of osimertinib with or without bevacizumab in EGFR mutated, T790M positive patients who had progressed EGFR-TKIs. (WJOG8715L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023761	keine Daten verfügbar
PharmNet.Bund			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			

a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, sind nur einmal aufgeführt. Aus diesem Grund sind zu den Registern ICTRP, EU CTR und PharmNet.Bund keine Einträge gemacht worden.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last updated

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clincial Trials Registry Platform WHO: Daten Registration

PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde

Suche nach weiteren Untersuchungen für zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes)

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
*Clinical Trials.GOV**			
1	NCT00815971	Aarhus University Hospital University of Aarhus The Ministry of Science TaIDHR. 2008 Dec 30 . ClinicalTrials.gov: Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR) Gene in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) and the Relation to Response of Treatment With Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815971	Intervention
2	NCT02365662	AbbVie. 2017 Jan 27 . ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of ABBV-221 in Subjects With Advanced Solid Tumor Types Likely to Exhibit Elevated Levels of Epidermal Growth Factor Receptor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365662	Studienpopulation
3	NCT01532089	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2016 Oct 13 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532089	Studienpopulation
4	NCT02448251	ACEA Biosciences I. 2016 Jul 26 . ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010MA in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448251	Intervention
5	NCT02531854	Advaxis I. 2016 Jun 17 . ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed Maintenance With or Without ADXS11-001 Immunotherapy in Patients With Human Papillomavirus Positive (HPV+), NSCLC Following First-Line Induction Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531854	Studienpopulation
6	NCT00370383	Agennix. 2012 Jul 31 . ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Sequential Satraplatin & Erlotinib to Erlotinib in Unresectable Stage 3/4 Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00370383	Studienpopulation
7	NCT02326285	AIO-Studien-gGmbH AstraZeneca. 2016 Jul 28 . ClinicalTrials.gov: Induction Therapy With Intercalated Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) and Chemotherapy in NSCLC With Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Stages II-IIIB. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326285	Studienpopulation
8	NCT02488694 (MARBLE)	AIO-Studien-gGmbH Boehringer Ingelheim. 2016 Jul 28 . ClinicalTrials.gov: Maintaining ERBB Blockade in EGFR-mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488694	keine Daten verfügbar

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT02595840	AIO-Studien-gGmbH. 2015 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multiparametric Biomarker Study to Identify Predictors of Treatment Response and Resistance in Patients With EGFR-mutated Non-small-cell Lung Cancer Receiving Maintenance Therapy With Either Afatinib or Pemetrexed With the AIO-TRK-0114 Study (MARBLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595840	Studienpopulation
10	NCT01674738	Aktion Bronchialkarzinom e.V.Roche Pharma AG Eli Lilly and Company. 2013 Oct 10 . ClinicalTrials.gov: TS Stratified Chemotherapy and VEGF Inhibition in Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer - Stage IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674738	Studienpopulation
11	NCT01857271	Albert Einstein College of Medicine INCIN. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857271	Studienpopulation
12	NCT00343187	Allergan. 2011 May 27 . ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of ACZONEÔäó (Dapsone) Gel, 5% As a Treatment For Tarceva┬« (Erlotinib)Related Rash. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343187	Studienpopulation
13	NCT00900328	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: Study of Tumor Samples From Patients With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900328	Endpunkte
14	NCT00898924	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 28 . ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor and K-ras Mutations in Patients With Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898924	Studienpopulation
15	NCT02973763	Allist Pharmaceuticals I. 2016 Nov 23 . ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Alflutinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973763	Intervention
16	NCT00034346	Amgen. 2007 Dec 20 . ClinicalTrials.gov: ABX-EGF in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034346	Studienpopulation
17	NCT00101920	Amgen. 2010 Oct 14 . ClinicalTrials.gov: ABX-EGF as Second Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101920	Studienpopulation
18	NCT01965275	Anhui Medical University. 2015 Jun 27 . ClinicalTrials.gov: High-Dose,Pulsatile Erlotinib/Gefitinib for Advanced NSCLC Patients After Failure of Standard Dose EGFR-TKIs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965275	Studienpopulation
19	NCT02804646	Anhui Provincial Hospital. 2016 Jun 19 . ClinicalTrials.gov: Endostar Durative Transfusion Combined With Chemotherapy in the Treatment of Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804646	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01449461	Ariad Pharmaceuticals. 2014 Aug 21 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449461	Studienpopulation
21	NCT02716116	Ariad Pharmaceuticals. 2016 Dec 12 . ClinicalTrials.gov: A Trial of AP32788 in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716116	Intervention
22	NCT00831454	Armando Santoro MICH. 2014 Nov 27 . ClinicalTrials.gov: Identification of EGFR-TKIs Sensitivity or Resistance Markers in NSCLC May Help in Optimal Patient Selection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831454	Endpunkte
23	NCT01337765	Array BioPharma. 2016 Feb 11 . ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BEZ235 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337765	Studienpopulation
24	NCT01363232	Array BioPharma. 2017 Feb 17 . ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BKM120 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363232	Intervention
25	NCT01510990	Asan Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: First Line Gefitinib by FDG-PET Metabolic Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510990	Intervention
26	NCT01196234	Asan Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 28 . ClinicalTrials.gov: Paclitaxel/Carboplatin (PC) Followed by Gefitinib Versus PC in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196234	Studienpopulation
27	NCT01000428	Asan Medical Center. 2009 Oct 23 . ClinicalTrials.gov: The Role of Positron Emission Tomography (PET) During Erlotinib Treatment for Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000428	Studienpopulation
28	NCT02369198	Asbestos Diseases Research Foundation EnGeneIC Limited. 2016 Sep 6 . ClinicalTrials.gov: MesomiR 1: A Phase I Study of TargomiRs as 2nd or 3rd Line Treatment for Patients With Recurrent MPM and NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02369198	Studienpopulation
29	NCT01363557	Assistance Publique - H┼pitaux de Paris Ministry of Health F. 2014 May 12 . ClinicalTrials.gov: Assess the Efficacy of Whole Brain Radiation Therapy in Lung Cancer Patients With Brain Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363557	Studienpopulation
30	NCT02495233	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2016 Dec 8 . ClinicalTrials.gov: A Study of ASP2215 in Combination With Erlotinib in Subjects With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutation-Positive (EGFRm+) Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Acquired Resistance to an EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495233	Intervention
31	NCT03042013	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2017 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: A Study for Subjects Who Are Participating in an Astellas-sponsored ASP8273 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042013	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT02588261	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2017 Feb 27 . ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588261	Studienpopulation
33	NCT02113813	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2017 Jan 18 . ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of ASP8273 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02113813	Studienpopulation
34	NCT01221077	Astellas Pharma Inc. 2014 Oct 3 . ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib (Tarceva┬«) in Combination With OSI-906 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Activating Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221077	Studienpopulation
35	NCT02500927	Astellas Pharma Inc. 2017 Feb 2 . ClinicalTrials.gov: A Study of ASP8273 in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor-Na├»ve Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500927	Studienpopulation
36	NCT02192697	Astellas Pharma Inc. 2017 Feb 2 . ClinicalTrials.gov: An Open Study of ASP8273 in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192697	Studienpopulation
37	NCT02777658	AstraZeneca iOMEDICO AG FG. 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: PANORAMA - Real World Molecular Testing, Treatment Patterns, and Clinical Outcomes EGFR Mutation-Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777658	Intervention
38	NCT02405247	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 30 . ClinicalTrials.gov: TAURAS - T790 AURA ScreenFailure SOC Registry Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405247	Intervention
39	NCT02368990 (T-STAR)	AstraZeneca Parexel. 2015 Jul 6 . ClinicalTrials.gov: T790M Mutation Positive 2nd Line STandard of cAre Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368990	keine Daten verfügbar
40	NCT02296125	AstraZeneca Parexel. 2016 Dec 16 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Gefitinib or Erlotinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296125	Studienpopulation
41	NCT02474355	AstraZeneca Parexel. 2017 Feb 17 . ClinicalTrials.gov: Real World Treatment Study of AZD9291 for Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474355	Intervention
42	NCT02511106 (ADAURA)	AstraZeneca Parexel. 2017 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02511106	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	NCT02908750	AstraZeneca Quintiles I. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Osimertinib (TAGRISSOÔäó) on Blood Levels of Fexofenadine in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908750	Studienpopulation
44	NCT02997501	AstraZeneca TigerMed. 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: T790M Plasma Testing Methodology Comparison and Clinical Validation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997501	Intervention
45	NCT00252707	AstraZeneca. 2007 Dec 14 . ClinicalTrials.gov: Iressa 2nd Line Phase III Study in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252707	Studienpopulation
46	NCT00344773	AstraZeneca. 2010 Jun 24 . ClinicalTrials.gov: First-line Treatment for Adenocarcinoma Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344773	Studienpopulation
47	NCT01000740	AstraZeneca. 2010 May 20 . ClinicalTrials.gov: A Study on the Long Term Survivals in an Expand Access Program (EAP) of Iressa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000740	Studienpopulation
48	NCT01130961	AstraZeneca. 2010 Oct 6 . ClinicalTrials.gov: Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Clinical Outcomes in Patients Who Received Gefitinib in Thailand. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130961	Studienpopulation
49	NCT01185314	AstraZeneca. 2011 Aug 5 . ClinicalTrials.gov: To Study the Changes in Protein in Lung Cells of Asian Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185314	Studienpopulation
50	NCT01081496	AstraZeneca. 2011 Mar 15 . ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01081496	Studienpopulation
51	NCT01103089	AstraZeneca. 2011 Oct 11 . ClinicalTrials.gov: Observations From Long Term Responders in the Gefitinib (Iressa) Expanded Access Program (EAP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103089	Studienpopulation
52	NCT00922025	AstraZeneca. 2011 Sep 26 . ClinicalTrials.gov: Multicentre Study to Explore the Correlation Between Smoking Pattern and Clinical Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) in Male Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922025	Studienpopulation
53	NCT00608868	AstraZeneca. 2012 Aug 29 . ClinicalTrials.gov: SELINE: Second-Line Iressa Phase IV Study in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608868	Intervention
54	NCT00836160	AstraZeneca. 2012 Sep 19 . ClinicalTrials.gov: Comparing Efficacy Between Anti-microtubule and Non-anti-microtubule as 3th Therapy After 2nd Line EGFR-TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836160	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
55	NCT01167972	AstraZeneca. 2012 Sep 7 . ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Management of Patients With Non Small Cell Lung Cancer Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167972	Studienpopulation
56	NCT01139619	AstraZeneca. 2013 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study to Investigate the Current Situation of Biopsy Testing in Swedish Inoperable Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139619	Studienpopulation
57	NCT01219543	AstraZeneca. 2013 Jan 7 . ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of AZD1480 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Escalation Phase,Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC) and Non-smokers With Lung Metastasis and Gastric Cancer and Solid Tumour in the Expansion Phase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219543	Studienpopulation
58	NCT01112397	AstraZeneca. 2013 Jul 19 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety, Tolerability and PK of AZD1480 in Patients With Solid Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112397	Studienpopulation
59	NCT00997230 (REASON)	AstraZeneca. 2013 Oct 25 . ClinicalTrials.gov: Epidemiological and Scientific Evaluation of EGFR Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or m. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997230	Studienpopulation
60	NCT01795352	AstraZeneca. 2013 Oct 29 . ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in a NSCLC M+ p. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795352	Studientyp
61	NCT01525199	AstraZeneca. 2014 Apr 11 . ClinicalTrials.gov: Diagnosis and Treatment Strategies in Patients With NSCLC With or Without EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525199	Studienpopulation
62	NCT01106781	AstraZeneca. 2014 Mar 17 . ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Survey on the EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Status in Completely Resected Chinese Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Adenocarcinoma Histology. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106781	Studienpopulation
63	NCT01069835	AstraZeneca. 2015 May 18 . ClinicalTrials.gov: Epidemiological Study to Describe Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Clinical Management Patterns in Central Eastern Europe and Russia (Lung-EPICLIN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069835	Studienpopulation
64	NCT01153399	AstraZeneca. 2015 Nov 19 . ClinicalTrials.gov: A Non-interventional Study (NIS) Registry for the Epidemiological and Scientific Evaluation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153399	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	NCT01955681	AstraZeneca. 2015 Nov 3 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective, Non-interventional, Multicenter, Observational Chart Review Study to Explore the Clinical Benefits of Retreatment With TKI in the Real World. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955681	Intervention
66	NCT02529995	AstraZeneca. 2016 Aug 29 . ClinicalTrials.gov: Phase I, Study in Chinese NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529995	Intervention
67	NCT02454933	AstraZeneca. 2016 Dec 13 . ClinicalTrials.gov: Study of AZD9291 Plus MEDI4736 Versus AZD9291 Monotherapy in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454933	Intervention
68	NCT03003962	AstraZeneca. 2016 Dec 22 . ClinicalTrials.gov: A Study of Durvalumab Versus Standard of Care in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003962	keine Daten verfügbar
69	NCT02352948	AstraZeneca. 2016 Dec 7 . ClinicalTrials.gov: A Global Study to Assess the Effects of MEDI4736, Given as Monotherapy or in Combination With Tremelimumab Determined by PD-L1 Expression Versus Standard of Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352948	Studienpopulation
70	NCT01530334	AstraZeneca. 2016 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: Iressa Re-Challenge in Advanced NSCLC EGFR M+ Patients Who Responded to Gefitinib USed as 1st Line or Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530334	Studienpopulation
71	NCT02451852	AstraZeneca. 2016 Jul 13 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 US Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451852	Intervention
72	NCT01788163	AstraZeneca. 2016 Jul 29 . ClinicalTrials.gov: Asia Pacific and Russia Diagnostic Study for EGFR Testing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788163	Studienpopulation
73	NCT02475720	AstraZeneca. 2016 May 11 . ClinicalTrials.gov: Survey on the Treatment Reality of Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475720	keine Daten verfügbar
74	NCT01203917	AstraZeneca. 2016 Nov 14 . ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, Tolerability of Gefitinib as 1st Line in Caucasian Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203917	Studienpopulation
75	NCT02197234	AstraZeneca. 2016 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Simvastatin in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197234	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT02197247	AstraZeneca. 2016 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Rifampicin on Blood Levels and Safety of AZD9291, in Patients With EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197247	Studienpopulation
77	NCT01802632 (AURA)	AstraZeneca. 2016 Nov 21 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 First Time In Patients Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802632	Studienpopulation
78	NCT02094261 (AURA2)	AstraZeneca. 2016 Nov 21 . ClinicalTrials.gov: Phase II AZD9291 Open Label Study in NSCLC After Previous EGFR TKI Therapy in EGFR and T790M Mutation Positive Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094261	Intervention
79	NCT02317016	AstraZeneca. 2016 Nov 3 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of AZD9291 on the Blood Levels of Rosuvastatin, in Patients With EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02317016	Studienpopulation
80	NCT02442349	AstraZeneca. 2016 Sep 13 . ClinicalTrials.gov: Phase II Single Arm Study of AZD9291 to Treat NSCLC Patients in Asia Pacific. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442349	Intervention
81	NCT01785888	AstraZeneca. 2016 Sep 19 . ClinicalTrials.gov: Europe-Japan Diagnostic Study for EGFR Testing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785888	Studienpopulation
82	NCT01947868	AstraZeneca. 2016 Sep 22 . ClinicalTrials.gov: Evaluation of Symptoms Improvement in NSCLC Patients With First-Line Therapy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947868	Intervention
83	NCT02321046	AstraZeneca. 2017 Feb 10 . ClinicalTrials.gov: An epidemiOlogy Study to deteRmine the Prevalence of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) muTations in RUSsian Patients With Advanced NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321046	Studienpopulation
84	NCT03053297	AstraZeneca. 2017 Feb 10 . ClinicalTrials.gov: Observational Study of Patients With Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053297	keine Daten verfügbar
85	NCT02777567	AstraZeneca. 2017 Feb 20 . ClinicalTrials.gov: KOREA Study (Korea Osimertinib Real World Evidence Study to Assess Safety and Efficacy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777567	Intervention
86	NCT02228369	AstraZeneca. 2017 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors, AZD3759 or AZD9291, in Patients Who Have Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228369	Studienpopulation
87	NCT02991274	AstraZeneca. 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: ARTEMIS DIANE T790M (An Amino Acid Substitution at Position 790 in EGFR, From a Threonine (T) to a Methionine (M)) Mutation at Hospital Laboratories in Comparison With Central Laboratory. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991274	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
88	NCT02932345	AstraZeneca. 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib Long-term Survivor Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932345	Intervention
89	NCT02835599	AstraZeneca. 2017 Feb 27 . ClinicalTrials.gov: Registry for the EVolution Of LUng Cancer Therapy Implementation and Outcomes Now. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02835599	Studienpopulation
90	NCT02163733	AstraZeneca. 2017 Feb 3 . ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Effect of Food on the Blood Levels of AZD9291 Following Oral Dosing of a Tablet Formulation in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163733	Intervention
91	NCT02542293	AstraZeneca. 2017 Jan 20 . ClinicalTrials.gov: Study of 1st Line Therapy Study of MEDI4736 With Tremelimumab Versus SoC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (NEPTUNE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542293	Studienpopulation
92	NCT02143466	AstraZeneca. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 in Combination With Ascending Doses of Novel Therapeutics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143466	Studienpopulation
93	NCT02151981 (AURA3)	AstraZeneca. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: AZD9291 Versus Platinum-Based Doublet-Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151981	keine Daten verfügbar
94	NCT03037086	AstraZeneca. 2017 Jan 27 . ClinicalTrials.gov: Asia PDL1 Study Among NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037086	Studienpopulation
95	NCT02453282	AstraZeneca. 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: Phase III Open Label First Line Therapy Study of MEDI 4736 (Durvalumab) With or Without Tremelimumab Versus SOC in Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453282	Studienpopulation
96	NCT02157883	AstraZeneca. 2017 Jan 9 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Itraconazole (a CYP3A4 Inhibitor) on the Pharmacokinetics of AZD9291, in Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer. Patients Will be Chosen From Those Who Have Already Been Prescribed an EGFR TKI Medicine (Such as Iressa or Tarceva). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157883	Studienpopulation
97	NCT01039948	AVEO Pharmaceuticals I. 2015 Apr 6 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study in Asian Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039948	Studienpopulation
98	NCT02318368	AVEO Pharmaceuticals IBI. 2016 Sep 28 . ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Multicenter, Study of Ficlatuzumab Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Subjects Who Have Previously Untreated Metastatic, EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and BDX004 Positive Label. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318368	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	NCT00339586	AZ-VUB Hoffmann-La Roche. 2006 Jun 19 . ClinicalTrials.gov: First-Line EGFR-1 Tyrosine Kinase Inhibition in Patients With NSCLC With Mutant EGFR Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00339586	Studienpopulation
100	NCT02387086	Bai Jun Shaanxi Provincial People's Hospital. 2015 Mar 11 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387086	Studienpopulation
101	NCT01217619	Baohui Han Shanghai Chest Hospital. 2015 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib as Neoadjuvant Treatment in Patients With Stage ÔàóA N2 NSCLC With Activating EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217619	Studienpopulation
102	NCT02148380	Baohui Han Shanghai Chest Hospital. 2016 Apr 19 . ClinicalTrials.gov: Combination of Chemotherapy and Gefitinib as First-line Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02148380	Studienpopulation
103	NCT02282267	Beijing Cancer Hospital. 2017 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Blood Detection of EGFR Mutation For Iressa Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282267	Studienpopulation
104	NCT02820116	Beijing Haidian Hospital Peking University People's Hospital 307 Hospital of PLA 309th Hospital of Chinese People's Liberation Army. 2016 Jun 29 . ClinicalTrials.gov: The Role of Icotinib in the Perioperative Treatment of IIIA - IIIB NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02820116	Studienpopulation
105	NCT02424617	BerGenBio AS. 2016 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: A Study of BGB324 in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02424617	Intervention
106	NCT02980536	Berry Genomics Co. LSCHBCHI. 2016 Dec 2 . ClinicalTrials.gov: cSMART Liquid Biopsy and Dynamic Monitor of NSCLC Patients in Inner-Mongolia China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02980536	Endpunkte
107	NCT02215356	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Aug 11 . ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy Versus Chemotherapy With Concurrent Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215356	Studienpopulation
108	NCT01465243	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Feb 13 . ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Of Icotinib In Previously Treated Patients With Routine Dose. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465243	Studienpopulation
109	NCT01516983	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Feb 13 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With WBRT For NSCLC Patients With Brain Metastases and EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516983	Studienpopulation
110	NCT01040780	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Jan 21 . ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Icotinb in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040780	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	NCT02194556	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2014 Jul 17 . ClinicalTrials.gov: Sequential and Maintenance Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Maintenance After Chemotherapy in Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194556	Studienpopulation
112	NCT02103257	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Apr 27 . ClinicalTrials.gov: Sequential Icotinib Plus Chemotherapy Versus Icotinib Alone as First-line Treatment in Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103257	Studienpopulation
113	NCT01843647	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Jul 14 . ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of Icotinib in Epidermal Growth Factor Receptor Mutated NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843647	Studienpopulation
114	NCT02066870	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Mar 12 . ClinicalTrials.gov: Icotinib and Arsenic Trioxide in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Resistance to EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066870	Intervention
115	NCT01929200	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 May 21 . ClinicalTrials.gov: Icotinib as Adjuvant Therapy in Treating Non-small-cell Lung Cancer Patients With Positive EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929200	Studienpopulation
116	NCT01646450	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2015 Sep 5 . ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With Icotinib in Elder NSCLC EGFR Mutated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646450	Studienpopulation
117	NCT02044328	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Jul 1 . ClinicalTrials.gov: Icotinib as an Adjuvant Therapy for Patients With Stage IIA-IIIA Adenocarcinoma With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044328	Studienpopulation
118	NCT02726568	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Mar 31 . ClinicalTrials.gov: High Dose Icotinib For NSCLC Patients Harboring EGFR Mutation With Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726568	Studienpopulation
119	NCT02448797	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Oct 10 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Therapy in Stage II-IIIA Non-small Cell Lung Cancer With EGFR-mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448797	Studienpopulation
120	NCT02914990	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Sep 22 . ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of BPI-15086 in EGFR T790M Mutation-positive NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914990	Intervention
121	NCT01719536	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2016 Sep 28 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus First-line Chemotherapy Plus Maintenance Treatment in EGFR Positive Lung Adenocarcinoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719536	Studienpopulation
122	NCT01665417	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Feb 7 . ClinicalTrials.gov: Icotinib as First-line and Maintenance Treatment in EGFR Mutated Patients With Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665417	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
123	NCT02404675	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: High Dose Icotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR 21 Exon Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404675	Studienpopulation
124	NCT02125240	Betta Pharmaceuticals Co. L. 2017 Jan 3 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125240	Studienpopulation
125	NCT00985998	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Aug 18 . ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Cisplatin and Docetaxel for Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985998	Intervention
126	NCT00983047	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Aug 25 . ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab Plus Docetaxel in Chemotherapy-Refractory/Resistant Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983047	Studienpopulation
127	NCT02549261	Biotech Pharmaceutical Co. L. 2015 Sep 11 . ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Radiochemotherapy for Patients With Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549261	Intervention
128	NCT01444118	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd.. 2015 Jul 20 . ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial to Study the Safety and Efficacy of EGF Cancer Vaccination in Late-stage (IIIB/IV) Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444118	Studienpopulation
129	NCT02187367	Bioven Europe Bioven Sdn.Bhd.. 2017 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: Safety & Efficacy Study of EGF Cancer Vaccine to Treat Stage IV Biomarker Positive, Wild Type EGF-R NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187367	Studienpopulation
130	NCT01003899	Boehringer Ingelheim. 2013 Dec 5 . ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harbouring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	Studienpopulation
131	NCT00730925	Boehringer Ingelheim. 2014 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	Intervention
132	NCT00796549	Boehringer Ingelheim. 2014 Jul 21 . ClinicalTrials.gov: BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	Studienpopulation
133	NCT01090011	Boehringer Ingelheim. 2015 Aug 29 . ClinicalTrials.gov: Trial of BIBW 2992 (Afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090011	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
134	NCT00711594 (LUX-Lung4)	Boehringer Ingelheim. 2015 Jan 13 . ClinicalTrials.gov: LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	Intervention
135	NCT00993499	Boehringer Ingelheim. 2015 Sep 4 . ClinicalTrials.gov: Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune┬«) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harbouring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993499	Intervention
136	NCT02695290	Boehringer Ingelheim. 2016 Aug 10 . ClinicalTrials.gov: Afatinib in EGFR+NSCLC (Recurrent or Stage IV) - Patients With Poor Performance Status (ECOG 2 or 3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695290	Studienpopulation
137	NCT00949650 (LUX-Lung3)	Boehringer Ingelheim. 2016 Aug 22 . ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	Studienpopulation
138	NCT01647711	Boehringer Ingelheim. 2016 Dec 8 . ClinicalTrials.gov: A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647711	Intervention
139	NCT00525148 (LUX-Lung2)	Boehringer Ingelheim. 2016 Jul 28 . ClinicalTrials.gov: LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 'Afatinib' in NSCLC With EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	Studienpopulation
140	NCT02044380	Boehringer Ingelheim. 2016 Mar 1 . ClinicalTrials.gov: Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	Studienpopulation
141	NCT02131259	Boehringer Ingelheim. 2016 Nov 24 . ClinicalTrials.gov: Long-term Observation PMS for Afatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131259	Studienpopulation
142	NCT01649284	Boehringer Ingelheim. 2016 Nov 29 . ClinicalTrials.gov: Afatinib Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649284	Studienpopulation
143	NCT01931306	Boehringer Ingelheim. 2016 Nov 9 . ClinicalTrials.gov: Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931306	Studienpopulation
144	NCT01853826	Boehringer Ingelheim. 2016 Oct 3 . ClinicalTrials.gov: An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
145	NCT01121393 (LUX-Lung6)	Boehringer Ingelheim. 2016 Oct 3 . ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	Studienpopulation
146	NCT02208843	Boehringer Ingelheim. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	Studienpopulation
147	NCT01466660 (LUX-Lung7)	Boehringer Ingelheim. 2016 Sep 28 . ClinicalTrials.gov: LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466660	Intervention
148	NCT01814553	Boehringer Ingelheim. 2016 Sep 8 . ClinicalTrials.gov: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	Studienpopulation
149	NCT02047903	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047903	Studienpopulation
150	NCT02285361	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 21 . ClinicalTrials.gov: GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285361	Studienpopulation
151	NCT01953913	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	Studienpopulation
152	NCT02514174	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Afatinib Treatment for Patients With EGFR Mutation Positive NSCLC Who Are Age 70 or Older. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514174	Studienpopulation
153	NCT02440854	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Evaluate the Impact of Afatinib on Quality of Life and Symptom Burden of Greek Subjects With Advanced NSCLC in Routine Patient Care Settings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440854	Intervention
154	NCT02483416	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Impact of Nurse-led Telephone on Treatment Compliance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483416	Endpunkte
155	NCT02751879	Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 8 . ClinicalTrials.gov: Real World Data on Gi(l)Otrif┬« Dose Adjustment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751879	Studienpopulation
156	NCT02191891	Boehringer Ingelheim. 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191891	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	NCT02864251	Bristol-Myers Squibb Ono Pharmaceutical Co.Ltd. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab + Chemotherapy or Nivolumab + Ipilimumab Versus Chemotherapy in Patients With EGFR Mutation, T790M Negative NSCLC Who Have Failed 1L EGFR TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864251	Studienpopulation
158	NCT00359450	Bristol-Myers Squibb. 2010 Feb 27 . ClinicalTrials.gov: Study of BMS-275183 in Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00359450	Studienpopulation
159	NCT00743938	Bristol-Myers Squibb. 2015 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: A Comparison Between BMS-690514 and Erlotinib in Patients Who Were Previously Treated for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743938	Studienpopulation
160	NCT01167244	Bristol-Myers Squibb. 2015 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Trial of BMS-690514 in Non-Small Cell Lung Cancer Subjects Who Have Been Treated With Gefitinib or Erlotinib and Are Genotypically EGFR Mutation Positive or Who Have Had a Prior Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167244	Intervention
161	NCT01454102	Bristol-Myers Squibb. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Gemcitabine/Cisplatin, Pemetrexed/Cisplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Bevacizumab Maintenance, Erlotinib, Ipilimumab or as Monotherapy in Subjects With Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 012). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454102	Studienpopulation
162	NCT02171286	British Columbia Cancer Agency BC Cancer Foundation. 2017 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: The Oncopanel Pilot (TOP) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171286	intervention
163	NCT02930954	Caicun Zhou Tongji University. 2016 Oct 11 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib Combined With Chemotherapy or Antiangiogensis in Patients With Bim Deletion or Low EGFR Mutation Abundance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930954	Studienpopulation
164	NCT02071862	Calithera Biosciences I. 2016 Aug 18 . ClinicalTrials.gov: Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862	Studienpopulation
165	NCT02771626	Calithera Biosciences I. 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With ccRCC and Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626	Studienpopulation
166	NCT02903914	Calithera Biosciences I. 2017 Jan 20 . ClinicalTrials.gov: Arginase Inhibitor CB-1158 in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Studienpopulation
167	NCT02691871	Cancer Institute and Hospital CAoMSJHMCL. 2016 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Apatinib Plus Docetaxel as 2nd Line Treatment in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring Wild-type EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691871	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
168	NCT01586624	Cancer Research UK. 2016 May 9 . ClinicalTrials.gov: A Phase I Trial of Vandetanib (ZD6474) and Selumetinib (AZD6244)for Solid Tumours Including Non Small Cell Lung Cancer (VanSel-1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586624	Studienpopulation
169	NCT01721252	Cancer Trials Ireland. 2015 Mar 27 . ClinicalTrials.gov: Tarceva. ICORG 08-41. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721252	Studienpopulation
170	NCT01726309	Cancer Trials Ireland. 2016 Jun 27 . ClinicalTrials.gov: Single Nucleotide Polymorphism(SNP)Study. ICORG 08-40, V4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726309	Intervention
171	NCT00907699	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 23 . ClinicalTrials.gov: Laboratory Study Using Samples From Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated on Clinical Trial CASE-2507. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907699	Studienpopulation
172	NCT00660816	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Oct 8 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed or Docetaxel With or Without Erlotinib in Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00660816	Studienpopulation
173	NCT02178397	Centre Francois Baclesse Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie Hoffmann-La Roche. 2016 Jul 20 . ClinicalTrials.gov: A Multicenter Randomized Phase III Study Comparing Second-line Treatment With Chemotherapy Associated or Not to Erlotinib in NSCLC Patients With Secondary Resistance to TKI-EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178397	keine Daten verfügbar
174	NCT01380795	Centre Georges Francois Leclerc AstraZeneca. 2015 Mar 25 . ClinicalTrials.gov: Feasibility of the Research for Mutation of K-ras and EGFR in CTCs From Metastatic Non Small Cells Bronchial Carcinomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380795	Studienpopulation
175	NCT02847377	Centre Georges Francois Leclerc. 2016 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: A Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent [18F]-ODS2004436 as a Marker of EGFR Mutation in Subjects With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847377	Intervention
176	NCT00910676	Centre Oscar Lambret Roche Pharma AG. 2012 Jul 30 . ClinicalTrials.gov: Study About Preventive Treatment of Folliculitis Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00910676	Studienpopulation
177	NCT01647867	Centre Oscar Lambret. 2016 Jan 5 . ClinicalTrials.gov: Study of the Expression of Met Receptor Fragments in Non Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647867	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
178	NCT01204307	Chang Gung Memorial Hospital Taiwan Chest Disease Association. 2015 Jul 27 . ClinicalTrials.gov: Influence of Prior Chemotherapy on Clinical Benefit With Erlotinib in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With or Without EGFR Gene Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204307	Studienpopulation
179	NCT02926768	Checkpoint Therapeutics I. 2016 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of CK-101 in NSCLC Patients and Other Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926768	Vergleichstherapie
180	NCT02961270	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 10 . ClinicalTrials.gov: Icotinib in Non-small Cell Lung Cancer Patients With Uncommon EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961270	Intervention
181	NCT02960607	Chinese Academy of Medical Sciences. 2016 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: High-dose Icotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960607	Studienpopulation
182	NCT02851329	Chinese Academy of Sciences Guangdong Academy of Medical Sciences West China Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2017 Jan 17 . ClinicalTrials.gov: Therapeutic Resistance Prediction of Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851329	Intervention
183	NCT01410214	Chinese Lung Cancer Surgical Group Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Fudan University Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital Sun Yat-sen University Chinese PLA General Hospital Qingdao University The First Affiliated Hospi. 2011 Dec 21 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Vinorelbine/Cisplatin as Adjuvant Treatment in Stage IIIA NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410214	Studienpopulation
184	NCT01131429	Chinese PLA General Hospital. 2010 May 26 . ClinicalTrials.gov: A Chinese Randomized Crossover Study of Erlotinib Versus Docetaxel/Cisplatin in Previously Untreated Stage IIIB/IV Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131429	Studienpopulation
185	NCT02283424	Chinese PLA General Hospital. 2014 Nov 4 . ClinicalTrials.gov: Icotinib as the Adjunctive Treatment After Surgery in Stage I-IIIB Lung Adenocarcinoma Patients With EGFR Gene Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283424	Intervention
186	NCT01024413	Chinese Society of Lung Cancer Guangdong General Hospital. 2017 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: Phase III Trial to Evaluate the Elortinib vs Gefitinib in Advanced NSCLC With EGFR Exon 19 or 21 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024413	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	NCT00891579	Chinese Society of Lung Cancer. 2012 Dec 7 . ClinicalTrials.gov: Study of Pemetrexed Versus Gefitinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Who Have Previously Received Platinum-Based Chemotherapy Without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891579	Studienpopulation
188	NCT00922584	Chinese Society of Lung Cancer. 2013 Aug 19 . ClinicalTrials.gov: Sorafenib Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor-tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922584	Studienpopulation
189	NCT01941654	Chinese University of Hong Kong Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital. 2016 Sep 28 . ClinicalTrials.gov: ATOM_local Ablative Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941654	Intervention
190	NCT01767974	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. 2013 Jan 11 . ClinicalTrials.gov: Comparison of Sequencing and PNA Clamping of EGFR Gene in Patients With Non-Small Cell Type Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767974	Studienpopulation
191	NCT00824746	Chonnam National University Hospital AstraZeneca. 2013 Jan 22 . ClinicalTrials.gov: Study of Gefitinib Retreatment in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824746	Intervention
192	NCT01523340	Chonnam National University Hospital Roche Pharma AG. 2013 Jan 30 . ClinicalTrials.gov: A Prospective Observational Study Evaluating c-MET Expression and EGFR Gene Mutation Correlation With Erlotinib Response. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523340	Studienpopulation
193	NCT02769286	Chonnam National University Hospital. 2016 Aug 2 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib in First and Second Line Treatment of NSCLC Harboring EGFR Mutations From Circulating Tumor DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02769286	Intervention
194	NCT00830245	Clinical Research Center for Solid Tumor KSNUHKCSG. 2011 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy of Erlotinib for Leptomeningeal Carcinomatosis in EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830245	Studienpopulation
195	NCT02147990 (Tiger-2)	Clovis Oncology I. 2015 Oct 21 . ClinicalTrials.gov: TIGER-2: A Phase 2, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO-1686 as 2nd Line EGFR-directed TKI in Patients With Mutant EGFR Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147990	Intervention
196	NCT02186301 (Tiger-1)	Clovis Oncology I. 2016 Feb 16 . ClinicalTrials.gov: TIGER-1: Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR-mutant/Metastatic NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186301	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
197	NCT01526928	Clovis Oncology I. 2016 Jul 26 . ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Rociletinib (CO-1686) in Previously Treated Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526928	Studienpopulation
198	NCT02322281 (Tiger-3)	Clovis Oncology I. 2016 Jun 2 . ClinicalTrials.gov: TIGER-3: Open Label, Multicenter Study of Rociletinib (CO-1686) Mono Therapy Versus Single-agent Cytotoxic Chemotherapy in Patients With Mutant EGFR NSCLC Who Have Failed at Least One Previous EGFR-Directed TKI and Platinum-doublet Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322281	keine Daten verfügbar
199	NCT02547675	Clovis Oncology I. 2016 Mar 17 . ClinicalTrials.gov: Rociletinib (CO-1686) USA Expanded Access Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547675	Intervention
200	NCT02630186	Clovis Oncology IGI. 2016 May 17 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2 Study of Safety and Efficacy of Rociletinib in Combination With MPDL3280A in Patients With Advanced or Metastatic EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630186	Intervention
201	NCT02580708	Clovis Oncology INP. 2016 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of Rociletinib When Administered in Combination With Trametinib in Patients With Activating EGFR Mutation-positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580708	Intervention
202	NCT02671045	Cota Inc.Regional Cancer Care Associates LLC Foundation Medicine Horizon Blue Cross Blue Shield of New Jersey. 2016 Jan 28 . ClinicalTrials.gov: Genomic Profiling in Previously Untreated Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02671045	Studienpopulation
203	NCT01915524	CureVac AG. 2016 Aug 4 . ClinicalTrials.gov: Trial of RNActive┬«-Derived Cancer Vaccine and Local Radiation in in Stage IV Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01915524	Intervention
204	NCT01171924	Curis I. 2016 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: A Phase Ib Expansion Study Investigating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CUDC-101 in Subjects With Advanced Head and Neck, Gastric, Breast, Liver and Non-small Cell Lung Cancer Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171924	Intervention
205	NCT01211483	Daiichi Sankyo Inc.. 2015 Oct 22 . ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib With or Without Investigational Drug (U3-1287) in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01211483	Studienpopulation
206	NCT01244191	Daiichi Sankyo Inc.ArQule. 2016 Apr 15 . ClinicalTrials.gov: ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib for the Treatment of Non-squamous, Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244191	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT01288430	Daiichi Sankyo Inc.Daiichi Sankyo UK Ltd.. 2015 Mar 2 . ClinicalTrials.gov: A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288430	Studienpopulation
208	NCT02134015	Daiichi Sankyo Inc.Parexel. 2016 Nov 30 . ClinicalTrials.gov: Study of Patritumab in Combination With Erlotinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). (HER3-Lung). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134015	Studienpopulation
209	NCT02770014	Dana-Farber Cancer Institute Astellas Pharma Inc. 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: Rapid Plasma Genotyping For Early Initiation Of Erlotinib In EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770014	Studienpopulation
210	NCT02279004	Dana-Farber Cancer Institute. 2016 Oct 11 . ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279004	Intervention
211	NCT01829217	Dana-Farber Cancer Institute. 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: Sunitinib in Never-Smokers With Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829217	Intervention
212	NCT01887795	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Aug 24 . ClinicalTrials.gov: Phase Ôàó Trial of WBRT Versus Erlotinib Concurrent Whole-brain Radiation Therapy as ´¼ürst-line Treatment for Patients With Multiple Brain Metastases From Non-small-cell Lung Cancer(ENTER): a Multicentre, Open-label, Randomised Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887795	Studienpopulation
213	NCT02883543	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Aug 29 . ClinicalTrials.gov: First-line Icotinib With Concurrent Radiotherapy for NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883543	Intervention
214	NCT01864681	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2016 Jan 30 . ClinicalTrials.gov: Combination of Metformin With Gefitinib to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864681	Studienpopulation
215	NCT00125372	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Ligand Pharmaceuticals Genentech I. 2014 Jul 14 . ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin in Stage I-II Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125372	Studienpopulation
216	NCT00125359	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Ligand Pharmaceuticals Genentech I. 2014 Nov 11 . ClinicalTrials.gov: Study of Tarceva and Targretin Oral Capsules in Patients With Advanced Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125359	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
217	NCT00735826	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Merck Sharp & Dohme Corp.. 2011 Dec 2 . ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Validate Molecular Targets of Vorinostat in Patients With Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00735826	Studienpopulation
218	NCT00372515	David M.Jackman MAMGHDCI. 2014 Oct 20 . ClinicalTrials.gov: High Dose Gefitinib for the Treatment of Carcinomatous Meningitis in Adult Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and Known or Suspected EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372515	Studienpopulation
219	NCT00997334	David M.Jackman MBIDMCBaWHGIDCI. 2015 Jan 12 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Therapy and Subsequent Development of Mechanisms of Secondary Resistance in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997334	Studienpopulation
220	NCT01593995	Dong-A University Hospital. 2014 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: EGF Ointment for Erlotinib Skin Lesion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593995	Studienpopulation
221	NCT02284139	Dong-A University Hospital. 2015 Aug 4 . ClinicalTrials.gov: Pilot Trial of EGF Ointment for the Patients With EGFR-i Related Skin Side Effects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284139	Studienpopulation
222	NCT02755337	Dr.Soetomo General Hospital. 2016 Apr 27 . ClinicalTrials.gov: The Evaluation of Lung Cancer Patient Treated With Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755337	Intervention
223	NCT01124669	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2010 Jul 7 . ClinicalTrials.gov: Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124669	Studienpopulation
224	NCT02789345	Eli Lilly and Company AstraZeneca. 2017 Feb 14 . ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) or Necitumumab (LY3012211) Plus Osimertinib in Participants With Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789345	Intervention
225	NCT00768131	Eli Lilly and Company ImClone LLC. 2015 Oct 26 . ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Whether EGFR Status by FISH Can Predict Results in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated With Cetuximab, Carboplatin and Paclitaxel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768131	Studienpopulation
226	NCT02779751	Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer or Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02779751	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	NCT00981058	Eli Lilly and Company Parexel PPD Medidata Solutions Laboratory Corporation of America University of Colorado DTFSICRPBSIGI. 2016 Sep 12 . ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Participants With Stage IV Squamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab and Gemcitabine-Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981058	Studienpopulation
228	NCT00982111	Eli Lilly and Company Quintiles IPPMSLCoAUoCDTFSPBISIG. 2016 Sep 12 . ClinicalTrials.gov: First-line Treatment of Patients With Stage IV Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer With Necitumumab (IMC-11F8) and Pemetrexed-Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00982111	Studienpopulation
229	NCT00550173	Eli Lilly and Company. 2013 Jan 10 . ClinicalTrials.gov: A Study for Non-Smoker Patients With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550173	Studienpopulation
230	NCT00762034	Eli Lilly and Company. 2015 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed, Carboplatin and Bevacizumab in Participants With Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00762034	Studienpopulation
231	NCT01897480	Eli Lilly and Company. 2016 Aug 13 . ClinicalTrials.gov: A Study of LY2875358 in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897480	Intervention
232	NCT01469000	Eli Lilly and Company. 2016 Mar 28 . ClinicalTrials.gov: A Study of Pemetrexed and Gefitinib Versus Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469000	Studienpopulation
233	NCT02411448	Eli Lilly and Company. 2017 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02411448	Studienpopulation
234	NCT02489903	EpicentRx I. 2017 Feb 3 . ClinicalTrials.gov: RRx-001 in Small, Non-small Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer and Neuroendocrine Tumors Prior to Re-administration of Platinum Based Doublet Regimens (QUADRUPLE THREAT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489903	Studienpopulation
235	NCT01851096	Esanex Inc.. 2016 Aug 15 . ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacology Study of SNX-5422 in Subjects With Resistant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851096	Intervention
236	NCT02856893	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC AstraZeneca. 2016 Aug 4 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib Treatment on EGFR T790M Plasma Positive NSCLC Patients (APPLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856893	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	NCT02470065	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2016 Jan 21 . ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Afatinib in Early Stage Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470065	Studienpopulation
238	NCT01838577	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2016 Oct 11 . ClinicalTrials.gov: Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838577	Studienpopulation
239	NCT01652469	European Thoracic Oncology Platform Biodesix Inc.. 2016 Jan 22 . ClinicalTrials.gov: Testing of Drugs Erlotinib and Docetaxel in Lung Cancer Patients Classified Regarding Their Outlook Using VeriStrat┬«. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652469	Studienpopulation
240	NCT01562028	European Thoracic Oncology Platform Spanish Lung Cancer Group. 2016 Nov 11 . ClinicalTrials.gov: BELIEF (Bevacizumab and ErLotinib In EGFR Mut+ NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562028	Studienpopulation
241	NCT00596648	Exelixis. 2013 Sep 17 . ClinicalTrials.gov: A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596648	Intervention
242	NCT00704392	Exelixis. 2015 Aug 19 . ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL647 and XL147 Administered in Combination Daily in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704392	Studienpopulation
243	NCT00637910	Fatebenefratelli and Ophthalmic Hospital Mario Negri Institute for Pharmacological Research Niguarda Hospital. 2012 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Tarceva Italian Lung Optimization tRial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637910	Studienpopulation
244	NCT02064491	Finnish Lung Cancer Group Roche Pharma AG. 2016 Sep 12 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Treatment Beyond Progression in EGFR Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064491	Studienpopulation
245	NCT02418234	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Aug 8 . ClinicalTrials.gov: T790M Mutation on ctDNA in Patients With NSCLC After EGFR-TKI Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418234	Studienpopulation
246	NCT02788058	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 May 26 . ClinicalTrials.gov: A Study of Hypofractionated Radiotherapy for Limited Metastatic NSCLC Harboring Sensitizing EGFR Mutations After First Line TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788058	Intervention
247	NCT02946216	First People's Hospital of Hangzhou. 2016 Oct 25 . ClinicalTrials.gov: ALK/ROS1/MET Mutations on Plasma ctDNA in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946216	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	NCT02623257	First People's Hospital of Hangzhou. 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: EGFR Mutations on ctDNA in Patients With Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623257	Endpunkte
249	NCT00807066	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2012 Apr 20 . ClinicalTrials.gov: Randomized Gefitinib Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807066	Studienpopulation
250	NCT02744664	Fuda Cancer Hospital G. 2016 Apr 16 . ClinicalTrials.gov: Cryotherapy Combine Icotinib for Advanced NSCLC Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744664	Studienpopulation
251	NCT02425748	Fuda Cancer Hospital GJUG. 2016 Jul 17 . ClinicalTrials.gov: Safety and Efficiency of ╬│╬┤ T Cell Against Non Small Lung Cancer (Without EGFR Mutation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425748	Studienpopulation
252	NCT02845856	Fuda Cancer Hospital GSHBI. 2016 Jul 22 . ClinicalTrials.gov: Combination of Cetuximab and NK Immunotherapy for Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845856	Vergleichstherapie
253	NCT01833572	Fudan University. 2013 May 27 . ClinicalTrials.gov: Preoperative Gefitinib for EGFR Mutant II-IIIa NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833572	Studienpopulation
254	NCT02037997	Fudan University. 2016 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy in Combination With Erlotinib,or Sequential Erlotinib for Treatment in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037997	Intervention
255	NCT02886195	Fujian Cancer Hospital. 2016 Aug 27 . ClinicalTrials.gov: EGFR-TKIs Combine Chemotherapy as First-line Therapy for Patients With Advanced EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886195	Intervention
256	NCT01862081	Genentech I. 2016 Nov 23 . ClinicalTrials.gov: A Dose-escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0032 in Combination With Docetaxel or With Paclitaxel in Patients With HER2-negative Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer or Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862081	Studienpopulation
257	NCT00855894	Genentech IRPA. 2013 May 14 . ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Erlotinib and Pertuzumab in Patients With Relapsed Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00855894	Studienpopulation
258	NCT03059641	Geneplus-Beijing Co.Ltd.Shanghai Chest Hospital. 2017 Feb 16 . ClinicalTrials.gov: Therapeutic ResistAnce and Clonal Evolution Assessed With Liquid Biopsy of NSCLC Patients in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059641	Endpunkte
259	NCT00460551	Genmab. 2011 Dec 5 . ClinicalTrials.gov: Zalutumumab in Combination With Chemo-Radiation in a Certain Type of Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460551	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
260	NCT02762877	Genomic Health« I. 2016 Nov 14 . ClinicalTrials.gov: Concordance of Key Actionable Genomic Alterations as Assessed in Tumor Tissue and Plasma in Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02762877	Studienpopulation
261	NCT02661009	GenoSaber Shanghai Pulmonary Hospital SCSYUSCH. 2016 Jan 20 . ClinicalTrials.gov: Human EGFR Mutations Quantitative Detection Kit (Real-time Fluorescent PCR Method). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661009	Intervention
262	NCT02644889	GenoSaber. 2016 Jan 6 . ClinicalTrials.gov: EGFR Mutation Detection From Advanced NSCLC Patient Tissue and Plasma in EGFR-TKI Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644889	Studienpopulation
263	NCT00418886	Genzyme aSCS. 2016 Aug 24 . ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Comparing ZD6474 in Combination With Pemetrexed and Pemetrexed Alone in 2nd Line NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418886	Studienpopulation
264	NCT00312377	Genzyme aSCS. 2016 Aug 24 . ClinicalTrials.gov: ZACTIMA (an Anti-EGFR / Anti-VEGF Agent) Combined With Docetaxel Compared to Docetaxel in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00312377	Studienpopulation
265	NCT00404924	Genzyme aSCS. 2016 Aug 24 . ClinicalTrials.gov: ZD6474 (ZACTIMAÔäó) Phase III Study in EGFR Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404924	Studienpopulation
266	NCT02206763	Gilead Sciences. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Momelotinib for the Treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Naive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206763	Studienpopulation
267	NCT02954523	Giuseppe Giaccone AstraZeneca Bristol-Myers Squibb Walter Reed National Military Medical Center Hackensack University Medical Center Georgetown University. 2016 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: Dasatinib and Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954523	Studienpopulation
268	NCT00619424	GlaxoSmithKline. 2012 May 31 . ClinicalTrials.gov: A Phase I Study Of Pazopanib With Either Erlotinib Or Pemetrexed In Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619424	Studienpopulation
269	NCT02034097	GlaxoSmithKline. 2014 May 15 . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Foretinib in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034097	Intervention
270	NCT00073008	GlaxoSmithKline. 2017 Jan 16 . ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral GW572016 In Advanced Or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073008	Studienpopulation
271	NCT02293733	Groupe Francais De Pneumo-Cancerologie. 2014 Nov 17 . ClinicalTrials.gov: Retrospective Study in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293733	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
272	NCT02876081	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2016 Aug 22 . ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Afatinib as Third- or Further-line Treatment for Patients With Stage IV Bronchial Adenocarcinoma, Harboring Wild-type EGFR, Expressing the Neurotensin - Neurotensin Receptor Complex. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02876081	Studienpopulation
273	NCT02891733	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph. 2016 Sep 1 . ClinicalTrials.gov: Retrospective Analysis of the Expression of the Neurotensin Receptor by Metastatic Lung Adenocarcinomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891733	keine Daten verfügbar
274	NCT01717105	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon AstraZeneca Dynamic Solutions. 2012 Nov 5 . ClinicalTrials.gov: Observational Study to Characterize the Incidence of EGFR Mutation Positive and Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717105	Studienpopulation
275	NCT02328391	Grupo Gallego de Cancer de Pulmon. 2014 Dec 30 . ClinicalTrials.gov: STUDY OBSERVATIONAL OF ERLOTINIB AS SECOND LINE TREATMENT IN PATIENTS WITH SQUAMOUS NSCLC AND EGFR NATIVE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328391	Studienpopulation
276	NCT01404260	Guangdong Association of Clinical Trials First Hospital of Jilin University Ruijin Hospital Fudan University Jiangsu Cancer Institute & Hospital Nanjing PLA General Hospital Wuxi No.4 People's Hospital The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2016 Dec 4 . ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Use of Iressa Versus Chemotherapy in Selected Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404260	Intervention
277	NCT01405079	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital First Affiliated Hospital SYUSYUJPTHLTH&IFHoCMUC. 2017 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-IIIA(N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405079	Studienpopulation
278	NCT01407822	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Jilin Provincial Tumor Hospital Jiangsu Cancer Institute & Hospital Zhejiang Cancer Hospital Beijing Cancer Hospital Sun Yat-sen U. 2013 Sep 5 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin as (Neo)Adjuvant Treatment in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407822	Studienpopulation
279	NCT01724801	Guangdong Association of Clinical Trials Guangdong General Hospital. 2017 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: Icotinib or Whole Brain Irradiation in EGFR-mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724801	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
280	NCT01740804	Guangdong Association of Clinical Trials. 2016 Dec 2 . ClinicalTrials.gov: Dynamic Circulating Tumor Cell (CTC) Changes During the Chemotherapy in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740804	Studienpopulation
281	NCT02095782	Guangdong Association of Clinical Trials. 2016 Mar 11 . ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Erlotinib for Lung Cancer With Low Abundance Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095782	Studienpopulation
282	NCT02725918	Guangdong Association of Clinical Trials. 2016 Mar 28 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed vs Pemetrexed Plus Cisplatin in Epidermal Growth Factor Receptor(EGFR)-Mutant NSCLC Patients After First Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725918	keine Daten verfügbar
283	NCT02759614	Guangdong Association of Clinical Trials. 2016 May 2 . ClinicalTrials.gov: Compare Bevacizumab in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in NSCLC Patients Activating EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759614	Studienpopulation
284	NCT01933347	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Third-line Treatment of Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01933347	Intervention
285	NCT02381808	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381808	Studienpopulation
286	NCT03029858	Guangdong Association of Clinical Trials. 2017 Jan 20 . ClinicalTrials.gov: PD-L1 and Other Immuno-markers Influenced by Osimertinib Treatment in Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029858	keine Daten verfügbar
287	NCT00663689	Guangdong Provincial People's Hospital. 2008 Apr 21 . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Erlotinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663689	Studienpopulation
288	NCT00614809	Guangdong Provincial People's Hospital. 2008 Feb 13 . ClinicalTrials.gov: Efficacy of Gefitinib for Brain Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00614809	Studienpopulation
289	NCT00600587	Guangdong Provincial People's Hospital. 2013 Jun 23 . ClinicalTrials.gov: Induction Erlotinib Therapy in Stage III A (N2) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600587	Studienpopulation
290	NCT02040064	Gustave Roussy CCGPA. 2016 Jun 8 . ClinicalTrials.gov: Tolerability and Efficacy of Tremelimumab in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040064	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
291	NCT01859026	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Array BioPharma. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in NSCLC Harboring KRAS or EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01859026	Studienpopulation
292	NCT01999985	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Boehringer Ingelheim Bristol-Myers Squibb. 2016 Dec 12 . ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999985	Intervention
293	NCT00444015	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. 2017 Feb 20 . ClinicalTrials.gov: Phase I Dasatinib/Erlotinib in Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00444015	Studienpopulation
294	NCT03058094	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. L. 2017 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: A Study Comparing AC0010 and Chemotherapy in Patients With Advanced NSCLC Who Have Progressed Following Prior EGFR TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058094	keine Daten verfügbar
295	NCT02330367	Hangzhou ACEA Pharmaceutical Research Co. LGGHABHCL. 2017 Feb 17 . ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of AC0010 in Patients With EGFR T790M Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02330367	Intervention
296	NCT02738983	Hangzhou Cancer Hospital. 2016 Apr 11 . ClinicalTrials.gov: RT Plus EGFR-TKI for Wild-type NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738983	Studienpopulation
297	NCT01588145	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2016 Dec 14 . ClinicalTrials.gov: Phase I/II Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of HM61713 in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588145	Intervention
298	NCT02444819	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2016 Dec 14 . ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of HM61713 as the 1st-line NSCLC Anticancer Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444819	Studienpopulation
299	NCT02485652	Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2016 Nov 22 . ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of HM61713 for the Treatment of ÔëÑ2nd Line T790M Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485652	keine Daten verfügbar
300	NCT02717221	Harbin Medical University. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: In Vivo EGFR Molecular Classification. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717221	Intervention
301	NCT03031522	Harbin Medical University. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: EGFR Molecular Classification In Vivo. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031522	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	NCT00820417	Harrison Clinical Research Merck KGaA AstraZeneca. 2009 Jan 9 . ClinicalTrials.gov: Pharmocokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Study of the Combination Cetuximab/Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820417	Studienpopulation
303	NCT01504542	Heat Biologics. 2013 Nov 20 . ClinicalTrials.gov: Immune Response and Safety of HS110 Vaccine in Combination With Erlotinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504542	Studienpopulation
304	NCT01515969	Heather Wakelee Genentech INSU. 2016 Jul 11 . ClinicalTrials.gov: Phase 1 Erlotinib and Dovitinib (TKI258) in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515969	Studienpopulation
305	NCT00783471	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2010 Jun 15 . ClinicalTrials.gov: Docetaxel Intermittent-Erlotinib (Tarceva┬«) In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783471	Studienpopulation
306	NCT00615758	Hellenic Oncology Research Group University Hospital of Crete. 2009 Dec 14 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib as 1st Line Treatment in NSCLC Stage IIIB/IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615758	Studienpopulation
307	NCT02771314	Hellenic Oncology Research Group. 2016 Oct 3 . ClinicalTrials.gov: Liquid Biopsy as a Tool to Evaluate Resistance to First and Third (AZD9291) (EGFR) (TKIs) in (EGFR) Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771314	Intervention
308	NCT02621333	Henan Cancer Hospital Henan Provincial Hospital Hebei Medical University Fourth Hospital Shanxi Dayi Hospital Tangshan People's Hospital 150th Hospital of PLA First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College Nanyang Central Hospital First People's Hos. 2015 Dec 2 . ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined Autologous Cytokine-induced Killer Cells in Naive Stage IV EGFR-wild Type Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621333	Studienpopulation
309	NCT02737774	Henan Cancer Hospital. 2016 Apr 9 . ClinicalTrials.gov: Alternating Icotinib and Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737774	Studienpopulation
310	NCT02778893	Henan Provincial Hospital. 2016 May 18 . ClinicalTrials.gov: Conmana Combined With Thalidomide to Treat NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778893	Intervention
311	NCT02500199	Hengrui Therapeutics I. 2016 Nov 28 . ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Pyrotinib in Patients With HER2-positive Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500199	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
312	NCT01174563	Hoffmann-La Roche Clalit Health Services. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: A Study on the Correlation Between Tarceva (Erlotinib) - Induced Rash and Efficacy in EGFR Mutated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving First-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174563	Studienpopulation
313	NCT01609543	Hoffmann-La Roche. 2015 Dec 29 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Locally Advanced or Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609543	Studienpopulation
314	NCT02000531	Hoffmann-La Roche. 2015 Dec 9 . ClinicalTrials.gov: Progression Free Survival (PFS) Using Erlotinib for Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) in Chinese Population. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000531	keine Daten verfügbar
315	NCT00556322	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 4 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) and Standard of Care Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556322	Studienpopulation
316	NCT01342965	Hoffmann-La Roche. 2015 Feb 5 . ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) Versus Gemcitabine/Cisplatin as First-line Treatment in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342965	Studienpopulation
317	NCT00556712	Hoffmann-La Roche. 2015 Jan 27 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) Following Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced, Recurrent, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556712	Studienpopulation
318	NCT01287754	Hoffmann-La Roche. 2015 Jun 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Who Present EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287754	Studienpopulation
319	NCT01801111	Hoffmann-La Roche. 2016 Apr 11 . ClinicalTrials.gov: A Study of RO5424802 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have ALK Mutation and Failed Crizotinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801111	Studienpopulation
320	NCT01153984	Hoffmann-La Roche. 2016 Aug 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Advanced and/or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer With EGFR Positive Mutation (BIOTEC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153984	Studienpopulation
321	NCT02774278	Hoffmann-La Roche. 2016 Aug 5 . ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774278	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
322	NCT01990261	Hoffmann-La Roche. 2016 Aug 8 . ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Tarceva After Failed Chemotherapy Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990261	Studienpopulation
323	NCT01250119	Hoffmann-La Roche. 2016 Feb 16 . ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Incidence of EGFR Mutation in Patients With Newly Diagnosed Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer in the UK, And of Tarceva (Erlotinib) as First-Line Therapy in EGFR Mutation Positive Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250119	Studienpopulation
324	NCT01372384	Hoffmann-La Roche. 2016 Jan 3 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced, Metastatic or Recurrent Non-Small Cell Cancer Who Present Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372384	Studienpopulation
325	NCT02695849	Hoffmann-La Roche. 2016 Jul 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Prevalence of EGFR Mutations in Participants With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695849	Studienpopulation
326	NCT02013219	Hoffmann-La Roche. 2016 May 27 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Erlotinib or Alectinib in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013219	Studienpopulation
327	NCT01378962	Hoffmann-La Roche. 2016 May 27 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (TRIGGER). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378962	Studienpopulation
328	NCT01887886	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Onartuzumab in Combination With Erlotinib in Patients With MET-Positive Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer Carrying an Activating Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887886	Studienpopulation
329	NCT01310036	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) as First Line Therapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Harbouring Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01310036	Studienpopulation
330	NCT01260181	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Tarceva (Erlotinib) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260181	Studienpopulation
331	NCT01790217	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (GERTAC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790217	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
332	NCT01512420	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene (WILT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512420	Studienpopulation
333	NCT01723878	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 1 . ClinicalTrials.gov: ASPET Study: An Observational Study of Tarceva (Erlotinib) in First Line in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harbouring EGFR Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723878	Intervention
334	NCT01702714	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 3 . ClinicalTrials.gov: A Study of RO5083945 in Combination With Cisplatin and Gemcitabine or Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer of Squamous Histology Who Have Not Received Prior Chemotherapy for The Metastatic Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702714	Studienpopulation
335	NCT02133508	Hoffmann-La Roche. 2016 Nov 4 . ClinicalTrials.gov: A Study Examining Long Response in Lung Cancer Patients Treated With Tarceva (Erlotinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133508	Studienpopulation
336	NCT01328951	Hoffmann-La Roche. 2016 Sep 6 . ClinicalTrials.gov: A Study of First-line Maintenance Erlotinib Versus Erlotinib at Disease Progression in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Not Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328951	Studienpopulation
337	NCT01667562	Hoffmann-La Roche. 2017 Feb 17 . ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667562	Studienpopulation
338	NCT02810262	Hospices Civils de Lyon. 2016 Jun 22 . ClinicalTrials.gov: Association of Bone and Metabolic Parameters With Overall Survival in Patients With Bone Metastases From Adenocarcinoma Lung Cancer (POUMOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810262	Intervention
339	NCT02098954	Hunan Province Tumor Hospital. 2016 Feb 14 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Chemotherapy in TKI Resistant Non-Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098954	Intervention
340	NCT02374645	Hutchison Medipharma Limited AstraZeneca. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: A Phase I Study of Safety and Pharmacokinetics of Volitinib in Combination With Gefitinib in EGFR(+) NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374645	Intervention
341	NCT02976116	Hutchison Medipharma Limited. 2017 Jan 9 . ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Fruquintinib in Combination With Gefitinib in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976116	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	NCT02416739	Il Yeong Park PDCNU. 2016 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: Anticancer Activity of Nicotinamide on Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416739	Studienpopulation
343	NCT00063388	ImClone LLC Bristol-Myers Squibb. 2010 Apr 8 . ClinicalTrials.gov: Phase II Study in Patients With Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063388	Studienpopulation
344	NCT00097227	ImClone LLC Bristol-Myers Squibb. 2010 Apr 8 . ClinicalTrials.gov: Trial of Carboplatin/Paclitaxel/Cetuximab in Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097227	Studienpopulation
345	NCT00034541	ImClone LLC University of Colorado DGHIII. 2010 Apr 8 . ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin-Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034541	Studienpopulation
346	NCT01963715	ImmunoGen I. 2015 Sep 30 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of IMGN289 in Adult Patients With EGFR-positive Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963715	Intervention
347	NCT02917993	Incyte Corporation AstraZeneca. 2016 Nov 30 . ClinicalTrials.gov: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Osimertinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917993	Vergleichstherapie
348	NCT02355431	Incyte Corporation. 2015 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: INCB039110 in Combination With Erlotinib in Non Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355431	Studienpopulation
349	NCT01880515	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2014 Jan 15 . ClinicalTrials.gov: Tetracycline as a Prophylaxis for Rash in Patients With NSCLC Receiving Treatment With BIBW 2992. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880515	Studienpopulation
350	NCT01542437	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2015 Jul 8 . ClinicalTrials.gov: Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	Studienpopulation
351	NCT02805530	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico. 2016 Dec 19 . ClinicalTrials.gov: Radical Treatment of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805530	Studienpopulation
352	NCT00198380	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique AstraZeneca. 2010 Apr 28 . ClinicalTrials.gov: Treatment of Lung Adenocarcinoma With Bronchioloalveolar Feature. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198380	Studienpopulation
353	NCT01700582	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2016 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700582	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	NCT02716311	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2016 Aug 9 . ClinicalTrials.gov: Combination of Cetuximab With Afatinib for Patient With EGFR Mutated Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716311	Intervention
355	NCT00775385	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2016 Aug 9 . ClinicalTrials.gov: TAilored Post-Surgical Therapy in Early Stage NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00775385	Studienpopulation
356	NCT02991651	Io Therapeutics Dartmouth College. 2016 Dec 9 . ClinicalTrials.gov: Study of IRX4204 With Erlotinib in Previously Treated Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991651	Vergleichstherapie
357	NCT02319577	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GI. 2014 Dec 17 . ClinicalTrials.gov: GEfitinib Plus viNOrelbine in Advanced EGFR Mutated NSCLC. GENOA Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319577	Intervention
358	NCT02055144	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GI. 2014 Nov 23 . ClinicalTrials.gov: Veristrat as Predictor of Benefit of First Line Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients From Standard Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055144	Intervention
359	NCT01784549	IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro GIASLdCAOSGdMOSCCAOSM. 2014 Nov 23 . ClinicalTrials.gov: Customized Neoadjuvant Versus Standard Chemotherapy in NSCL Patients With Resectable Stage IIIA (N2)Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01784549	Studienpopulation
360	NCT01163058	Istituto Clinico Humanitas. 2010 Jul 27 . ClinicalTrials.gov: Tyrosine Kinase Inhibitors In Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163058	Studienpopulation
361	NCT01193959	Istituto Clinico Humanitas. 2010 Oct 11 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed in Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193959	Studienpopulation
362	NCT02609776	Janssen Research & Development L. 2017 Feb 10 . ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of JNJ-61186372 in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Intervention
363	NCT02666755	Jian Zhang Fourth Military Medical University. 2016 Jan 28 . ClinicalTrials.gov: Novel Detection System for Lung Cancer Curative Effect Monitoring. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666755	Studienpopulation
364	NCT02981108	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2016 Nov 30 . ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, PK and Efficacy of HS-10296 in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981108	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT02332512	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Study of Apatinib as 3rd/4th Line Treatment in Patients With Advanced Non-Squamous Non-small Cell Lung Cancer Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332512	Studienpopulation
366	NCT02852798	Jiangsu ShengDiYa Medicine Co. LDPH. 2016 Aug 2 . ClinicalTrials.gov: Apatinib Combined With Docetaxel Monotherapy as Second-line Therapy of Advanced EGFR WT, Non-squamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852798	Studienpopulation
367	NCT02988141	Jianxing He AstraZeneca The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2017 Jan 18 . ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI Resistance Profile in Chinese Patients With Advanced EGFRm+ NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988141	Intervention
368	NCT02420405	Jiayuan Sun Shanghai Chest Hospital. 2017 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: Mutation Detection of EBUS-TBNA Specimens Using NGS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420405	Intervention
369	NCT01714908	Jinming Yu Roche Pharma AG Shandong Cancer Hospital and Institute. 2017 Feb 4 . ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Erlotinib With Concurrent Radiotherapy in Unresectable NSCLC With Activating Mutation of EGFR in Exon 19 or 21. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01714908	Studienpopulation
370	NCT00072072	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 19 . ClinicalTrials.gov: Celecoxib and Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072072	Studienpopulation
371	NCT02879994	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 23 . ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Treating Patients With EGFR Mutant, Tyrosine Kinase Inhibitor Naive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879994	Studienpopulation
372	NCT00364780	Kadmon Corporation L. 2012 Jan 24 . ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364780	Studienpopulation
373	NCT00522145	Kadmon Corporation L. 2012 Jan 24 . ClinicalTrials.gov: Study of XL647 in Subjects With NSCLC Who Have Progressed After Responding to Treatment With Gefitinib or Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522145	Intervention
374	NCT02616393	Kadmon Corporation L. 2016 Sep 7 . ClinicalTrials.gov: Study of Tesevatinib in Subjects With Non-Small Cell Lung Cancer, EGFR Activating Mutation, Prior Treatment With a Tyrosine Kinase Inhibitor, and Brain Metastases or Leptomeningeal Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616393	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
375	NCT02151721	Kanazawa University. 2016 Aug 31 . ClinicalTrials.gov: Phase I of Vorinostat-Iressa Combined Therapy on Resistance by BIM Polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151721	Intervention
376	NCT01580735	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2015 Aug 16 . ClinicalTrials.gov: ARQ 197 Plus Erlotinib in Patient With Locally Advanced or Metastatic EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580735	Intervention
377	NCT01377376	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2016 Dec 5 . ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377376	Studienpopulation
378	NCT02321293	Lady Davis Institute Jewish General Hospital. 2015 Sep 1 . ClinicalTrials.gov: A Open-label Prospective Cohort Trial of Curcumin Plus Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) for EGFR - Mutant Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321293	Studienpopulation
379	NCT00694603	Lecia V.Sequist Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center St.Joseph Hospital Health Center Bristol-Myers Squibb Massachusetts General Hospital. 2012 Aug 2 . ClinicalTrials.gov: Cetuximab as Therapy for Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Have Received Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694603	Studienpopulation
380	NCT02006043	Li Zhang Sun Yat-sen University. 2015 Jul 1 . ClinicalTrials.gov: Evaluate Erlotinib Efficacy and Safety as the 2nd/3rd Treatment in NSCLC With EGFR M(-) and C-met(-). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006043	Studienpopulation
381	NCT00707252	Louisiana State University Health Sciences Center Shreveport Polyphenon E International I. 2015 Apr 20 . ClinicalTrials.gov: Study of Polyphenon E in Addition to Erlotinib in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707252	Studienpopulation
382	NCT00568841	Lung Cancer Group Cologne. 2009 Sep 16 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Sequential Positron Emission Tomography (PET) in Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568841	Studienpopulation
383	NCT02526537	Lunxu Liu West China Hospital. 2016 Nov 2 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib for EGFR Sensitive Mutation Postoperative Stage Ib NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526537	Studienpopulation
384	NCT00048087	M.D.Anderson Cancer Center AstraZeneca Aventis Pharmaceuticals. 2012 Jul 27 . ClinicalTrials.gov: Iressa/Docetaxel in Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048087	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
385	NCT02044601	M.D.Anderson Cancer Center Genentech I. 2014 Apr 22 . ClinicalTrials.gov: Biomarker-Integrated Approach of Targeted Therapy for Lung Cancer Elimination Plus External Beam Radiation Therapy (BATTLE-XRT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044601	Studienpopulation
386	NCT00563784	M.D.Anderson Cancer Center Genentech IUSDoD. 2016 Apr 25 . ClinicalTrials.gov: TARCEVA (Erlotinib) in Combination With Chemoradiation in Patients With Stage IIIA/B Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563784	Studienpopulation
387	NCT00043823	M.D.Anderson Cancer Center Genentech IVCC. 2012 Apr 18 . ClinicalTrials.gov: Avastin and Tarceva for Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043823	Studienpopulation
388	NCT03066206	M.D.Anderson Cancer Center Lung Cancer Research Foundation Spectrum Pharmaceuticals I. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Poziotinib in EGFR Exon 20 Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03066206	keine Daten verfügbar
389	NCT02321540	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Intervention
390	NCT00254384	M.D.Anderson Cancer Center Sanofi Genentech I. 2016 Oct 14 . ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant, Tarceva, Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254384	Studienpopulation
391	NCT00402896	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense AstraZeneca. 2016 Feb 11 . ClinicalTrials.gov: Malignant Pleural Effusion With ZD6474. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402896	Studienpopulation
392	NCT01320059	M.D.Anderson Cancer Center United States Department of Defense. 2016 Jun 23 . ClinicalTrials.gov: Study of 18F-Fluoro-PEG6-IPQA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320059	Studienpopulation
393	NCT00063258	M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Apr 5 . ClinicalTrials.gov: Tarceva Surgery for Resectable Stage IIIA(N2) and IIIB (T4 N2) Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063258	Studienpopulation
394	NCT01799382	Maggiore Bellaria Hospital B. 2014 Oct 5 . ClinicalTrials.gov: Role of Rapid On-site Evaluation for Mutational Analysis of EBUS-TBNA Specimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799382	Studienpopulation
395	NCT00622674	Masonic Cancer Center UoM. 2010 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622674	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
396	NCT00567359	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2017 Feb 20 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Patients With Resected, Early Stage NSCLC With Confirmed Mutations in the EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567359	Studienpopulation
397	NCT01734915	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Memorial Sloan Kettering Cancer Center M.D.Anderson Cancer Center. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Detecting EGFR T790M Mutations From Circulating Tumor Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734915	Studienpopulation
398	NCT01026844	Massachusetts General Hospital Genentech I. 2017 Jan 27 . ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine With or Without Erlotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026844	Intervention
399	NCT02314364	Massachusetts General Hospital National Cancer Institute (NCI). 2016 Sep 5 . ClinicalTrials.gov: A Trial of Integrating SBRT With Targeted Therapy in Stage IV Oncogene-driven NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314364	Studienpopulation
400	NCT01746251	Massachusetts General Hospital National Comprehensive Cancer Network. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	Studienpopulation
401	NCT00977470	Massachusetts General Hospital Stanford University Yale University University of Maryland Genentech I. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib With or Without Hydroxychloroquine in Chemo-Naive Advanced NSCLC and (EGFR) Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00977470	Studienpopulation
402	NCT01074177	Massachusetts General Hospital University of Texas Boehringer Ingelheim. 2016 Nov 14 . ClinicalTrials.gov: Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074177	Studienpopulation
403	NCT00411047	Massachusetts General Hospital. 2013 May 12 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411047	Studienpopulation
404	NCT01553942	Massachusetts General Hospital. 2016 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	Studienpopulation
405	NCT01854034	Massachusetts General Hospital. 2017 Jan 27 . ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of AUY922 in NSCLC Patients With Exon 20 Insertion Mutations in EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854034	Studienpopulation
406	NCT02616211	Mayo Clinic National Foundation for Cancer Research. 2016 Apr 26 . ClinicalTrials.gov: An Integrated Approach to Treating Recurrent Thoracic Carcinomas Resistant to Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616211	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
407	NCT01480141	Medical University of South Carolina Boehringer Ingelheim. 2013 Mar 25 . ClinicalTrials.gov: A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	Studienpopulation
408	NCT02146118	MedicalLogic Kosin University Gospel Hospital. 2014 May 20 . ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Assess Efficacy of Combined Treatment With Erlotinib (Tarceva) and Silybin-phytosome (Siliphos) in Patients With EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146118	Studienpopulation
409	NCT02841579	MedSIR AstraZeneca. 2017 Jan 3 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib (AZD9291) in First-line Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With EGFR and EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841579	Intervention
410	NCT00988169	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ascenta Therapeutics. 2015 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and AT-101 in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Activating Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988169	Studienpopulation
411	NCT02803203	Memorial Sloan Kettering Cancer Center AstraZeneca Genentech I. 2017 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Bevacizumab as Treatment for EGFR-mutant Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803203	Studienpopulation
412	NCT01836341	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Boehringer Ingelheim National Comprehensive Cancer Network. 2013 Dec 18 . ClinicalTrials.gov: Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836341	Studienpopulation
413	NCT00716456	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bristol-Myers Squibb. 2015 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: Cetuximab in Patients With Lung Adenocarcinoma Receiving Erlotinib That Have Developed 'Acquired Resistance' to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716456	Intervention
414	NCT00577707	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Genentech I. 2015 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Chemotherapy for Patients With Stage IB-IIIA NSCLC With EGFR Mutations (ECON). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577707	Studienpopulation
415	NCT02155465	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Incyte Corporation. 2016 Apr 12 . ClinicalTrials.gov: Trial of Ruxolitinib and Erlotinib in Patients With EGFR-mutant Lung Adenocarcinoma With Acquired Resistance to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155465	Intervention
416	NCT00588445	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2015 Dec 17 . ClinicalTrials.gov: Phase II Trial to Correlate Radiographic Response Induced By Gefitinib With Mutations in the Protein-Tyrosine Kinase Domain of the EGF Receptor Gene. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588445	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
417	NCT00579683	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016 Feb 3 . ClinicalTrials.gov: Registry for Patients With Acquired Resistance to Small Molecule Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00579683	Intervention
418	NCT02450591	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Jan 5 . ClinicalTrials.gov: Local Therapies for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Sensitizing EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450591	Studienpopulation
419	NCT00148798	Merck KGaA. 2014 Jun 13 . ClinicalTrials.gov: Study of Cisplatin/Vinorelbine +/- Cetuximab as First-line Treatment of Advanced Non Small Cell Lung Cancer (FLEX). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148798	Studienpopulation
420	NCT00842712	Merck KGaA. 2017 Jan 12 . ClinicalTrials.gov: Cilengitide and Cetuximab in Combination With Platinum-based Chemotherapy as First-line Treatment for Subjects With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842712	Studienpopulation
421	NCT01982955	Merck KGaA. 2017 Jan 3 . ClinicalTrials.gov: Tepotinib With Gefitinib in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01982955	Studienpopulation
422	NCT01451632	Merrimack Pharmaceuticals Sanofi. 2016 Sep 6 . ClinicalTrials.gov: A Safety Study of MM-121 With Cetuximab and Irinotecan in Patients With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01451632	Studienpopulation
423	NCT00994123	Merrimack Pharmaceuticals. 2016 Jul 12 . ClinicalTrials.gov: A Study of MM-121 Combination Therapy in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994123	Studienpopulation
424	NCT01520389	Merrimack Pharmaceuticals. 2016 Mar 14 . ClinicalTrials.gov: Safety Study of the Drug MM-151 in Patients With Advanced Solid Tumors Resisting Ordinary Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520389	Studienpopulation
425	NCT02538627	Merrimack Pharmaceuticals. 2016 Mar 23 . ClinicalTrials.gov: Phase 1 Combination Study of MM-151 and MM-121. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538627	Intervention
426	NCT00950365	Montefiore Medical Center Eli Lilly and Company OSI Pharmaceuticals. 2009 Jul 30 . ClinicalTrials.gov: Pharmacodynamic Separation of Pemetrexed and Erlotinib as Second-line Therapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950365	Studienpopulation
427	NCT02272127	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2014 Oct 20 . ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Plus Icotinib to Treat EGFR Mutation-positive Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272127	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
428	NCT02430974	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2015 Apr 26 . ClinicalTrials.gov: Chemotherapy of NSCLC With or Without Icotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430974	Studienpopulation
429	NCT02513355	Nanjing NingQi Medicine Science and Technology Co. L. 2015 Jul 31 . ClinicalTrials.gov: Endostar Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Multi-center Clinical Research. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513355	Studienpopulation
430	NCT00452244	National Cancer Center K. 2011 Sep 15 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Simvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452244	Studienpopulation
431	NCT01156545	National Cancer Center KBI. 2012 Oct 18 . ClinicalTrials.gov: BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	Studienpopulation
432	NCT01470716	National Cancer Center KHR. 2012 Apr 27 . ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Erlotinib for Operable Stage II or IIIA NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470716	Studienpopulation
433	NCT01027676	National Cancer Center KMS&DC. 2013 Nov 13 . ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat and Gefitinib in Relapsed/ or Refractory Patients With Advanced Non-small Cell Carcinoma (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027676	Studienpopulation
434	NCT00620269	National Cancer Center KRPAP. 2011 Nov 4 . ClinicalTrials.gov: Induction Chemotherapy Followed by CCRT According to EGFR Mutation Status in NSCLC III. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00620269	Studienpopulation
435	NCT02804776	National Cancer Centre S. 2016 Jun 14 . ClinicalTrials.gov: PRe-Operative Gefitinib in Resectable EGFR Mutation Positive Lung Cancer With Sector Sequencing for Biomarker Discovery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804776	Studienpopulation
436	NCT01570296	National Cancer Centre SN. 2016 Mar 21 . ClinicalTrials.gov: A Trial of Gefitinib in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, With Enrichment for Patients Whose Tumours Harbour Molecular Alterations of PI3K Pathway and Known to Overexpress EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570296	Intervention
437	NCT01193868	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2015 Oct 15 . ClinicalTrials.gov: RO4929097 in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Recently Completed Treatment With Front-Line Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193868	Studienpopulation
438	NCT01306045	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Feb 7 . ClinicalTrials.gov: Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306045	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
439	NCT01441128	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jan 24 . ClinicalTrials.gov: -02341066 and PF-00299804 for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01441128	Studienpopulation
440	NCT01255150	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jan 24 . ClinicalTrials.gov: Frequency of EGFR Mutations in Latinos/Hispanics With Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255150	Studienpopulation
441	NCT02759835	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Jan 24 . ClinicalTrials.gov: Local Ablative Therapy for Treatment of Oligoprogressive, EGFR-Mutated, Non-Small Cell Lung Cancer After Treatment With Osimertinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759835	Intervention
442	NCT00029003	National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 27 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00029003	Studienpopulation
443	NCT00042835	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Inoperable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042835	Studienpopulation
444	NCT00063895	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Ovarian Cancer, or Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063895	Studienpopulation
445	NCT00079235	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 15 . ClinicalTrials.gov: CCI-779 in Treating Patients With Stage IIIB (With Pleural Effusion) or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079235	Studienpopulation
446	NCT00087269	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 4 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage I-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Surgical Resection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087269	Studienpopulation
447	NCT00062101	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 5 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib and Celecoxib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062101	Studienpopulation
448	NCT00049543	National Cancer Institute (NCI). 2014 Dec 19 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib in Treating Patients With Stage IB, II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Was Completely Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049543	Studienpopulation
449	NCT00085280	National Cancer Institute (NCI). 2014 Mar 28 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085280	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	NCT00397384	National Cancer Institute (NCI). 2015 Sep 28 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cetuximab in Treating Patients With Advanced Gastrointestinal Cancer, Head and Neck Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, or Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397384	Studienpopulation
451	NCT01866410	National Cancer Institute (NCI). 2016 Dec 26 . ClinicalTrials.gov: Cabozantinib-S-Malate and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866410	Intervention
452	NCT00126581	National Cancer Institute (NCI). 2016 Nov 29 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride With or Without Carboplatin and Paclitaxel in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126581	Studienpopulation
453	NCT01708954	National Cancer Institute (NCI). 2016 Nov 30 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Cabozantinib-s-Malate Alone or in Combination as Second or Third Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708954	Studienpopulation
454	NCT02194738	National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Studienpopulation
455	NCT01822496	National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 24 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride or Crizotinib and Chemoradiation Therapy in Treating Patients With Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822496	Studienpopulation
456	NCT02193282	National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 28 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (An ALCHEMIST Treatment Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193282	Studienpopulation
457	NCT02496663	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: EGFR Inhibitor AZD9291 and Necitumumab in Treating Patients With EGFR-Positive Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Previous EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496663	Intervention
458	NCT02535338	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Hydrochloride and Hsp90 Inhibitor AT13387 in Treating Patients With Recurrent or Metastatic EGFR-Mutant Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535338	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
459	NCT02520778	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib and Navitoclax in Treating Patients With EGFR-Positive Previously Treated Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520778	Intervention
460	NCT02971501	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib With or Without Bevacizumab in Treating Patients With EGFR Positive Non-small Cell Lung Cancer and Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971501	Intervention
461	NCT02503722	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 31 . 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503722	Intervention
462	NCT02633189	National Cancer Institute N. 2016 May 5 . ClinicalTrials.gov: Study Comparing Bevacizumab + Erlotinib vs Erlotinib Alone as First Line Treatment of Patients With EGFR Mutated Advanced Non Squamous Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633189	Studienpopulation
463	NCT00903292	National Cheng-Kung University Hospital. 2009 May 15 . ClinicalTrials.gov: Tailored Second Line Treatment by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903292	Studienpopulation
464	NCT01023828	National Institute of Cancerolog├¡a Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2012 Jun 27 . ClinicalTrials.gov: K-RAS Oncogene Mutation in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Associated With Exposure to Wood Smoke and Tobacco Smoking: Therapeutic Implications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023828	Studienpopulation
465	NCT01718847	National OncoVenture Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2015 Aug 13 . ClinicalTrials.gov: NOV120101 Phase 2 Study in NSCLC Patients With Aquired Resistance to 1st Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718847	Intervention
466	NCT01819428	National OncoVenture Hanmi Pharmaceutical Company Limited. 2016 Feb 26 . ClinicalTrials.gov: NOV120101 (Poziotinib) for 1st Line Monotherapy in Patients With Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819428	Studienpopulation
467	NCT00173875	National Taiwan University Hospital. 2007 Jul 27 . ClinicalTrials.gov: Iressa as a First-Line Treatment in Chemonaive Patients With Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173875	Studienpopulation
468	NCT00173524	National Taiwan University Hospital. 2009 May 18 . ClinicalTrials.gov: PharmacoEconomic Assessment IRESSA┬« in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00173524	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
469	NCT00752076	National Taiwan University Hospital. 2009 Nov 25 . ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutation in Malignant Pleural Effusion of Lung Cancer Patients and Cancer Cell Lines Establishment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752076	Studienpopulation
470	NCT01089894	National Taiwan University Hospital. 2010 Mar 18 . ClinicalTrials.gov: Clinical Application of 18F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-thymidine (18F-FLT) Positron Emission Tomography (PET) in Lung Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089894	Intervention
471	NCT01359436	National Taiwan University Hospital. 2012 Nov 14 . ClinicalTrials.gov: e- Ab Sensor-based Real-time Detection of Mutant EGFR in Clinical Specimens From Patients of Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359436	Studienpopulation
472	NCT01147211	National Taiwan University Hospital. 2013 May 1 . ClinicalTrials.gov: Dose Defining Study For MK-2206 Combined With Gefitinib In Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147211	Intervention
473	NCT02036359	National Taiwan University Hospital. 2014 Jan 14 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Monotherapy Versus Docetaxel and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy in Patients of stageIIIA Lung ca. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036359	Studienpopulation
474	NCT02422628	National Taiwan University Hospital. 2016 Dec 12 . ClinicalTrials.gov: Correlation Between EGFR Mutation Using cfDNAs and Circulating Tumor Cells in Patients With NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422628	Intervention
475	NCT02655536	National Taiwan University Hospital. 2016 Sep 20 . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Erlotinib in Lung Cancer With Brain Metastases, a Phase II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02655536	Studienpopulation
476	NCT01922583	National Taiwan University Hospital. 2017 Feb 7 . ClinicalTrials.gov: AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922583	Intervention
477	NCT02025114	National Taiwan University Hospital. 2017 Feb 7 . ClinicalTrials.gov: Selumetinib in Combination With Gefitinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025114	Studienpopulation
478	NCT01100827	National University Hospital S. 2013 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective Molecular Epidemiology Study in Singapore Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) of Adenocarcinoma Histology to Assess Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Status. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100827	Studienpopulation
479	NCT01100840	National University Hospital S. 2013 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
480	NCT00717847	National University Hospital S. 2013 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: A Study of Serum Protein Profiling in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Gefitinib or Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717847	Studienpopulation
481	NCT00717002	National University Hospital S. 2013 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: Detection of EGFR Mutations in the Blood of Patients With Non-small Cell Lung Cancer: a Feasibility Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717002	Studienpopulation
482	NCT01774526	National University Hospital S. 2013 Jan 21 . ClinicalTrials.gov: Molecular Epidemiology of Lung Adenocarcinoma in Multi-ethnic Asian Phenotype. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774526	Studienpopulation
483	NCT01193829	National University Hospital S. 2014 Apr 24 . ClinicalTrials.gov: Development of Circulating Tumour Cell Molecular Diagnostics Using a Novel Microfluidic Device. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193829	Studienpopulation
484	NCT00958555	National University Hospital S. 2014 Jan 13 . ClinicalTrials.gov: A Study of Predictive and Prognostic Markers in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958555	Studienpopulation
485	NCT02811354	National University Hospital SASCRI. 2016 Jun 21 . ClinicalTrials.gov: Phase II Study of AZD9291 in Advanced Stage NSCLC With EGFR and T790M Mutations Detected in Plasma Ct-DNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811354	Intervention
486	NCT00809237	National University Hospital SMGHA. 2013 Dec 8 . ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine and Gefitinib to Treat Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809237	Studienpopulation
487	NCT01000025	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Jul 12 . ClinicalTrials.gov: PF-00299804 in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer That Has Not Responded to Standard Therapy for Advanced or Metastatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000025	Intervention
488	NCT01259089	Northwestern University Robert H.Lurie Cancer Center. 2016 Jun 30 . ClinicalTrials.gov: Hsp90 Inhibitor AUY922 and Erlotinib Hydrochloride in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259089	Intervention
489	NCT01646125	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2015 Dec 16 . ClinicalTrials.gov: An Open-label, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy of AUY922 vs Pemetrexed or Docetaxel in NSCLC Patients With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646125	Keine Daten verfügbar
490	NCT01124864	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Feb 2 . ClinicalTrials.gov: A Study of AUY922 in Non-small-cell Lung Cancer Patients Who Have Received Previous Two Lines of Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124864	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
491	NCT00124280	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: Study Investigating the Effect of Everolimus Monotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124280	Intervention
492	NCT02108964	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Sep 9 . ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Multicenter, Open-label Study of EGFRmut-TKI EGF816, Administered Orally in Adult Patients With EGFRmut Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108964	Studienpopulation
493	NCT02468661	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 Alone, and in Combination With Erlotinib, Compared to Chemotherapy, in Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation and cMET Amplification. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468661	Studienpopulation
494	NCT02335944	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of EGF816 in Combination With INC280 in Non-small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335944	Intervention
495	NCT02323126	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 27 . ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With EGF816 and of Nivolumab in Combination With INC280 in Patients With Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323126	Intervention
496	NCT02414139	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414139	Studienpopulation
497	NCT01610336	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Jan 17 . ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of INC280 and Gefitinib in Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified NSCLC Who Have Progressed After EGFRi Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01610336	Intervention
498	NCT00754923	Ohio State University Comprehensive Cancer Center Bayer. 2014 May 14 . ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Treating Non-Smokers or Former Light Smokers With Relapsed or Refractory Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754923	Studienpopulation
499	NCT00861627	Oncolytics Biotech. 2015 Dec 1 . ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of REOLYSIN┬« in Combination With Paclitaxel and Carboplatin for Non-Small Cell Lung Cancer With KRAS or EGFR Activation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861627	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
500	NCT00294762	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2012 Aug 6 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva) as a Single Agent or Intercalated With Combination Chemotherapy in Patients With EGFR Positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294762	Studienpopulation
501	NCT00085839	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2012 Aug 6 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib vs. Standard Chemotherapy in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)Performance Status (PS) 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085839	Studienpopulation
502	NCT00072631	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2015 Jun 12 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib (Tarceva (Trademark), OSI-774) in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072631	Studienpopulation
503	NCT00373425	OSI Pharmaceuticals Astellas Pharma Inc. 2015 Sep 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib (Tarceva) After Surgery With or Without Adjuvant Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Positive Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373425	Studienpopulation
504	NCT00036647	OSI Pharmaceuticals NCIC Clinical Trials Group Astellas Pharma Inc. 2015 Jun 12 . ClinicalTrials.gov: OSI-774 (Tarceva) in Treating Patients With Stage III or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036647	Studienpopulation
505	NCT02504346	Oslo University Hospital AstraZeneca. 2015 Jul 20 . ClinicalTrials.gov: AZD9291, an Irreversible EGFR-TKI, in Relapsed EGFR-mutated Non-small Cell Lung Cancer Patients Previously Treated With an EGFR-TKI, Coupled to Extensive Translational Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504346	keine Daten verfügbar
506	NCT01382992	Peking Union Medical College Hospital Peking University People's Hospital. 2011 Jun 24 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective EGFR Mutation Status Study in Chinese NSCLC Patients Using Paired Plasma and Tissue Samples. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01382992	Studienpopulation
507	NCT01749072	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dec 12 . ClinicalTrials.gov: Vinorelbine-ifosfamide Versus Gefitinib for EGFR Gene Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749072	Studienpopulation
508	NCT01755923	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dec 19 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib or Docetaxel as Second Line Therapy for Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755923	Studienpopulation
509	NCT01746277	Peking Union Medical College Hospital. 2012 Dec 7 . ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy Sequenced by or Combined With EGFR-TKIs for NSCLC Patients Failed to EGFR-TKIs Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746277	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
510	NCT02803619	Peking Union Medical College Hospital. 2016 Jun 16 . ClinicalTrials.gov: A Multi-center Prospective Observational Biomarker Study on EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803619	Studienpopulation
511	NCT03050411	Peking University Third Hospital. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: Apatinib Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050411	Intervention
512	NCT02407366	People's Hospital of Guangxi. 2015 Mar 30 . ClinicalTrials.gov: Icotinib With Concurrent Radiotherapy vs. Chemoradiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407366	Studienpopulation
513	NCT02228421	PeriPharm Personalized Medicine Partnership for Cancer Jewish General Hospital. 2016 Oct 5 . ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Real-world Pharmacoeconomics of Crizotinib in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228421	Intervention
514	NCT00321815	Pfizer. 2010 Dec 16 . ClinicalTrials.gov: Trial Of Erlotinib With Or Without PF-3512676 In Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00321815	Intervention
515	NCT00971191	Pfizer. 2012 Jun 21 . ClinicalTrials.gov: A Study In Patients Who Will Undergo Surgical Removal Of Non-Small Cell Lung Cancer To Evaluate Molecular Changes That Occur In Tumor Tissue After Short Term Exposure To PF-00299804. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00971191	Studienpopulation
516	NCT00265317	Pfizer. 2013 Jan 31 . ClinicalTrials.gov: A Study In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Testing If Erlotinib Plus SU011248 (Sunitinib) Is Better Than Erlotinib Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317	Studienpopulation
517	NCT00728390	Pfizer. 2013 Oct 7 . ClinicalTrials.gov: A Safety And Efficacy Study Of The Combination Of Oral PF-00299804 And Intravenous CP-751,871 Given Every 3 Weeks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728390	Studienpopulation
518	NCT02297425	Pfizer. 2015 Jan 9 . ClinicalTrials.gov: A Study For Patients With EGFRm (Epidermal Growth Factor Receptor Mutant) Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297425	Studienpopulation
519	NCT01121575	Pfizer. 2015 Oct 6 . ClinicalTrials.gov: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575	Studienpopulation
520	NCT00769067	Pfizer. 2015 Sep 22 . ClinicalTrials.gov: A Randomized Trial Of PF-00299804 Taken Orally Versus Erlotinib Taken Orally For Treatment Of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed After One Or Two Prior Chemotherapy Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769067	Studienpopulation
521	NCT00818441	Pfizer. 2016 Apr 25 . ClinicalTrials.gov: Dacomitinib (PF-00299804) As A Single Oral Agent In Selected Patients With Adenocarcinoma Of The Lung. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818441	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
522	NCT01858389	Pfizer. 2016 Jan 15 . ClinicalTrials.gov: A Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858389	Intervention
523	NCT01465802	Pfizer. 2016 Jul 7 . ClinicalTrials.gov: Study Of Dacomitinib (PF-00299804) In Advanced NSCLC Patients (Post Chemo Or Select First Line) To Evaluate Prophylactic Intervention On Derm And GI AEs And PRO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465802	Studienpopulation
524	NCT02349633	Pfizer. 2016 Oct 25 . ClinicalTrials.gov: Study For Patients With NSCLC EGFR Mutations (Del 19 or L858R +/- T790M). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349633	Intervention
525	NCT01631279	Proacta I. 2014 Jun 13 . ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Trial of PR610 Treating Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631279	Intervention
526	NCT01215474	Provitro GmbH AstraZeneca Charite University BG. 2011 Jun 15 . ClinicalTrials.gov: Pathomolecular Analysis of Rare EGFR Mutations in Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215474	Studienpopulation
527	NCT00266877	Puma Biotechnology I. 2012 May 10 . ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety Of HKI-272 (Neratinib) In Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266877	Studienpopulation
528	NCT02031601	Qilu Hospital. 2016 Mar 28 . ClinicalTrials.gov: Intercalated Combination of Chemotherapy and Tyrosine Kinase Inhibitors as First-line Treatment for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031601	Studienpopulation
529	NCT03062800	Qilu Hospital. 2017 Feb 20 . ClinicalTrials.gov: Study of Thalidomide in Treatment of Advanced Nsclc (Dream-003). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062800	Studienpopulation
530	NCT02575560	Qingdao Central Hospital. 2015 Oct 9 . ClinicalTrials.gov: Weekly Use First-generation EGFR-TKI in the Treatment of EGFR-TKI Acquired Resistance Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575560	Intervention
531	NCT02959749	Qingdao Central Hospital. 2016 Nov 7 . ClinicalTrials.gov: Osimertinib or Docetaxel-bevacizumab as Third-line Treatment in EGFR T790M Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959749	Intervention
532	NCT02736513	Rabin Medical Center. 2016 Jun 19 . ClinicalTrials.gov: Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736513	Intervention
533	NCT02169349	Rennes University Hospital Roche Pharma AG. 2016 Sep 9 . ClinicalTrials.gov: Molecular Diagnosis on Circulating Tumor DNA of Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169349	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
534	NCT00452075	Rigshospitalet DHR. 2014 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib as First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) for Patients Unfit for Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452075	Studienpopulation
535	NCT00569296	Roger Williams Medical Center. 2015 Mar 24 . ClinicalTrials.gov: Laboratory-Treated Autologous Lymphocytes, Aldesleukin, and GM-CSF in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569296	Studienpopulation
536	NCT02955290	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2016 Dec 23 . ClinicalTrials.gov: CIMAvax Vaccine and Nivolumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290	Studienpopulation
537	NCT02947386	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 20 . ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab and Nivolumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947386	Studienpopulation
538	NCT01776684	Samsung Medical Center AstraZeneca. 2013 Jan 25 . ClinicalTrials.gov: Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776684	Studienpopulation
539	NCT01312337	Samsung Medical Center. 2011 Mar 8 . ClinicalTrials.gov: Iressa for EGFR Mutation Negative Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312337	Studienpopulation
540	NCT01861223	Samsung Medical Center. 2014 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	Intervention
541	NCT03050437	Samsung Medical Center. 2017 Feb 9 . ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Pemetrexed Alone in NSCLC Patients Who Have Progressed on First Line EGFR-TKI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050437	keine Daten verfügbar
542	NCT00777699	Sanofi. 2012 Feb 2 . ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL765 (SAR245409) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777699	Studienpopulation
543	NCT00692640	Sanofi. 2012 Mar 22 . ClinicalTrials.gov: Safety Study of XL147 (SAR245408) in Combination With Erlotinib in Adults With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00692640	Studienpopulation
544	NCT02906163	SciClone Pharmaceuticals. 2016 Sep 16 . ClinicalTrials.gov: First Line Bio-immunotherapy With Thymosin Alpha 1 in Patients With Sensitizing EGFR Mutation Positive Non Small Cell Lung Cancer Who Are Taking Standard of Care Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906163	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
545	NCT02906150	SciClone Pharmaceuticals. 2016 Sep 16 . ClinicalTrials.gov: Thymosin Alpha 1 Plus Maintenance Therapy With the Standard of Care (SoC) in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), EGFR Wild Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906150	Studienpopulation
546	NCT02795156	SCRI Development Innovations LFMBIB. 2017 Feb 13 . ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Activity of Molecularly Matched Targeted Therapies in Select Tumor Types Based on Genomic Alterations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795156	Studienpopulation
547	NCT01522833	SCRI Development Innovations LGI. 2016 Mar 4 . ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Erlotinib Six Months or Longer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522833	Studienpopulation
548	NCT01027598	SCRI Development Innovations LGOP. 2015 Dec 22 . ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-Blind Trial of Erlotinib/Pazopanib or Erlotinib/Placebo in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027598	Studienpopulation
549	NCT01487265	SCRI Development Innovations LN. 2017 Feb 13 . ClinicalTrials.gov: Trial of Erlotinib and BKM120 in Patients With Advanced Non Small Cell Lung Cancer Previously Sensitive to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487265	Intervention
550	NCT01930474	Seoul National University Hospital. 2013 Dec 3 . ClinicalTrials.gov: Analysis of Plasma Tumor DNA in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930474	Studienpopulation
551	NCT01485809	Seoul Veterans Hospital. 2011 Dec 5 . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Gefitinib in Squamous NSCLC Patients Who Failed First-Line Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485809	Studienpopulation
552	NCT01697163	Severance Hospital AstraZeneca. 2012 Sep 26 . ClinicalTrials.gov: De Novo Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697163	Studienpopulation
553	NCT01774721	SFJ Pharmaceuticals IP. 2016 Oct 12 . ClinicalTrials.gov: ARCHER-1050: A Study of Dacomitinib vs. Gefitinib in 1st-Line Treatment Of Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774721	Studienpopulation
554	NCT02972333	Shandong Cancer Hospital and Institute AstraZeneca. 2016 Nov 20 . ClinicalTrials.gov: Open Label, Prospective Study to Investigate Efficacy and Safety of AZD9291 in BM From NSCLC Patients With EGFR T790M. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972333	Intervention
555	NCT02191059	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2014 Jul 30 . ClinicalTrials.gov: Phase II Clinical Study of Intermittent High Dose of Icotinib in Combination With Docetaxel to Treat Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191059	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
556	NCT01297101	Shanghai Chest Hospital Guangdong General Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2011 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: Evaluating Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297101	Studienpopulation
557	NCT02951637	Shanghai Chest Hospital Ruijin Hospital Changhai Hospital. 2016 Oct 29 . ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Gefitinib for Advanced Lung Adenocarcinoma and Sensitive EGFR Mutations: a Randomized Controlled Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951637	Intervention
558	NCT02669719	Shanghai Chest Hospital Sotio a.s.. 2016 Jan 28 . ClinicalTrials.gov: Cellular Immunotherapy Synergize Chemotherapy in Patients With Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669719	Studienpopulation
559	NCT02338011	Shanghai Chest Hospital. 2015 Jan 23 . ClinicalTrials.gov: Comparator-Controlled Study for EGFR(+) Patients With Multiple BMs From NSCLC (BROKE) (EGFR-epidermal Growth Factor Receptor;BM-brain Metastases). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338011	Studienpopulation
560	NCT02859077	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Aug 6 . ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI With Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02859077	Studienpopulation
561	NCT03002844	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Dec 25 . ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI With/Without Chemotherapy in NSCLC Patients With Both EGFR Mutation and BIM Deletion Polymorphism. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002844	Studienpopulation
562	NCT02929693	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai Chest Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Oct 8 . ClinicalTrials.gov: Clinical Study of YYJD Decoction Combined With Gefitinib in Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929693	Intervention
563	NCT02889692	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai Chest Hospital Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2016 Sep 2 . ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Chinese Medicine Plus Targeted Therapy Maintenance in Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889692	Vergleichstherapie
564	NCT01745302	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Shanghai Chest Hospital. 2016 Jul 12 . ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Chinese Medicine Plus EGFR-TKI Versus EGFR-TKI in Advanced Pulmonary Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745302	Intervention
565	NCT01932229	Sheba Medical Center. 2013 Aug 29 . ClinicalTrials.gov: An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
566	NCT01623102	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2013 Feb 11 . ClinicalTrials.gov: Cisplatin and Gemcitabine With or Without Bevacizumab in EGFR Wild-type Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623102	Studienpopulation
567	NCT02893332	Sichuan Provincial People's Hospital. 2016 Sep 7 . ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Newly Diagnosed Advanced Staged Lung Adenocarcinoma (Sindas). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893332	Studienpopulation
568	NCT02299765	Sichuan University AstraZeneca. 2015 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: Intercalating and Maintenance Gefitinib in Combination With Chemotherapy for Advanced EGFR-mutant NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299765	Studienpopulation
569	NCT00983307	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech ITJU. 2016 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: A Study of Erlotinib Plus Radiotherapy (RT) for Patients With Advanced or Inoperable Non-Small-Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983307	Intervention
570	NCT00899756	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2009 Jul 7 . ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in the Blood of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899756	Studienpopulation
571	NCT00673569	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Aug 5 . ClinicalTrials.gov: Laboratory Test in Predicting Response to Erlotinib in Patients With Relapsed Metastatic or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer That Did Not Respond to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673569	Studienpopulation
572	NCT02442414	Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd.Covance XuanZhu Pharma Co. L. 2015 May 8 . ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of KBP-5209 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442414	Intervention
573	NCT01565538	Si-Yu Wang Sun Yat-sen University. 2014 Sep 11 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Pemetrexed as Second-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565538	Studienpopulation
574	NCT02738684	Southwest Hospital C. 2016 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: A Study to Predict Gefitinib' s Efficacy for Lung Cancer by Plasma Free Nucleic Acids EGFR Gene Mutation Test. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738684	Studienpopulation
575	NCT00085501	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2012 Oct 30 . ClinicalTrials.gov: S0342: Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085501	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
576	NCT00946712	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Oct 26 . ClinicalTrials.gov: S0819: Carboplatin and Paclitaxel With or Without Bevacizumab and/or Cetuximab in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946712	Studienpopulation
577	NCT02438722	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2016 Oct 26 . ClinicalTrials.gov: S1403, Afatinib Dimaleate With or Without Cetuximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage IV or Recurrent, EGFR Mutation Positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438722	Studienpopulation
578	NCT01416688	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 16 . ClinicalTrials.gov: S1013: Validation of Cancer Questionnaire for Skin Toxicities in Patients With Colorectal Cancer or Lung Cancer Receiving Cetuximab, Panitumumab, or Erlotinib Hydrochloride. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416688	Studienpopulation
579	NCT00503971	Spanish Lung Cancer Group Merck Sharp & Dohme Corp.. 2012 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: Phase I/II of Oral Vorinostat Combination With Erlotinib in NSCLC Patients With EGFR Mutations With DP After Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503971	Intervention
580	NCT00883480	Spanish Lung Cancer Group. 2009 Apr 16 . ClinicalTrials.gov: Individualized Treatment Based on Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Level of BRCA1 Expression in Advanced Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883480	Studienpopulation
581	NCT00446225	Spanish Lung Cancer Group. 2013 Mar 8 . ClinicalTrials.gov: Phase III Study (Tarceva™) vs Chemotherapy to Treat Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Patients With Mutations in the TK Domain of EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00446225	Studienpopulation
582	NCT01513174	Spanish Lung Cancer Group. 2016 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: Study With Gefitinib in Combination With Olaparib (AZD2281) Versus Gefitinib Alone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513174	Intervention
583	NCT01137162	Stanford University. 2016 Jul 20 . ClinicalTrials.gov: Clinical and Pathologic Studies of Patients Undergoing Treatment With EGFR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137162	Studienpopulation
584	NCT02274337	Sun Yat-sen University Acea Bio (Hangzhou) Co. LHAPRCL. 2016 Nov 21 . ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of AC0010 in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274337	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
585	NCT02066038	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYUSAHSYU. 2014 Feb 16 . ClinicalTrials.gov: Intermittent and Maintenance of Erlotinib in Combination With Pemetrexed/Carboplatin in Ôàób/IV Non Small Cell Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066038	Studienpopulation
586	NCT02139579	Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital SYUSAHSYU. 2014 May 13 . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Bevacizumab Plus Chemotherapy in EGFR-TKI Resistant Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139579	Studienpopulation
587	NCT01951469	Sun Yat-sen University Wu Jieping Medical Foundation. 2015 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Pemetrexed/Cisplatin in Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951469	Studienpopulation
588	NCT01528488	Sun Yat-sen University. 2013 Nov 4 . ClinicalTrials.gov: Prophylactic EVOZAC┬« Calming Skin Spray for EGFR-TKIs Associated Rash Eruption in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528488	Studienpopulation
589	NCT02631460	Sun Yat-sen University. 2015 Dec 15 . ClinicalTrials.gov: S1 vs.Pemetrexed Plus Carboplatin in Patients With EGFR Wild Type Stage IIIB or IV Nonsquamous NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631460	Studienpopulation
590	NCT01955421	Sun Yat-sen University. 2015 Jul 1 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg qd Versus Gefitinib 250mg qd for EGFR Mutant Nsclc. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955421	Studienpopulation
591	NCT01951482	Sun Yat-sen University. 2015 Nov 16 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed/Cisplatin With or Without Bevacizumab in Brain Metastases From Non Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951482	Studienpopulation
592	NCT02738593	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 11 . ClinicalTrials.gov: Detection Cell Free DNA in Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738593	Intervention
593	NCT01996098	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 12 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Following Chemotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Stage IIA-IIIA NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996098	Studienpopulation
594	NCT02264210	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 12 . ClinicalTrials.gov: Icotinib for Completed Resected IB NSCLC With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264210	Studienpopulation
595	NCT02347839	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 12 . ClinicalTrials.gov: NEoadjuvant Gefitinib fOllowed by Surgery and gefiTinib In unresectAble sTage III NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347839	Studienpopulation
596	NCT01994057	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective Pharmacogenomics Research of EGFR-TKIs,Gefitinib and Erlotinib, in Non-small Cell Lung Cancer(NSCLC)Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994057	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
597	NCT02556593	Sun Yat-sen University. 2016 Apr 13 . ClinicalTrials.gov: IMRT Combined With Erlotinib for EGFR Wild Type Non-small Cell Lung Cancer With 4-10 Brain Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556593	Intervention
598	NCT02646020	Sun Yat-sen University. 2016 Jan 2 . ClinicalTrials.gov: Aprepitant vs. Desloratadine in EGFR-TKIs Related Pruritus Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646020	Intervention
599	NCT02824458	Sun Yat-sen University. 2016 Jul 6 . ClinicalTrials.gov: A Study of Gefitinib With or Without Apatinib in Patients With Advanced Non-squamous Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824458	Intervention
600	NCT02618590	Sun Yat-sen University. 2016 Mar 15 . ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study About Treatment Strategy After First/Second Line EGFR-TKI Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618590	keine Daten verfügbar
601	NCT02714010	Sun Yat-sen University. 2016 Mar 15 . ClinicalTrials.gov: EGFR-TKI Concurrent With/Without WBRT in Brain Metastasis From NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714010	Studienpopulation
602	NCT01116219	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2016 Jun 14 . ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Pemetrexed Disodium, and Cisplatin or Erlotinib Hydrochloride and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. A Multicenter Phase II Trial Including Biopsy at Progression (BIO-PRO Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116219	Studienpopulation
603	NCT02924233	Symphogen A/S. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Sym004 in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab Monotherapy in EGFR-amplified Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924233	Intervention
604	NCT00750698	Syndax Pharmaceuticals. 2011 Mar 17 . ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Exploratory Study of Erlotinib and SNDX-275 in Patients With Non-small Cell Lung Carcinoma Who Are Progressing on Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750698	Studienpopulation
605	NCT02714335	Szu-Hua Pan GlaxoSmithKline National Taiwan University. 2016 Mar 21 . ClinicalTrials.gov: The Correlation Between MAGE-A3, PRAME Polymorphism and Expression Levels of MAGE-A3 and PRAME in NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714335	Studienpopulation
606	NCT02965885	Taiho Oncology I. 2016 Nov 14 . ClinicalTrials.gov: A Study of TAS-116 in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965885	keine Daten verfügbar
607	NCT01141686	Taipei Medical University WanFang Hospital. 2010 Jun 8 . ClinicalTrials.gov: Non Small Cell Lung Cancer Evaluation According to Pre-determined Drug-targeting Tumor Markers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01141686	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
608	NCT01037998	Taipei Veterans General Hospital T. 2009 Dec 22 . ClinicalTrials.gov: UFUR (Tegafur/Uracil) Plus Iressa in Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037998	Studienpopulation
609	NCT02740894	Taipei Veterans General Hospital T. 2016 Apr 12 . ClinicalTrials.gov: Can Epidermal Growth Factor Receptor Improve the Postoperative Survivorship for Inoperable Non-small Cell Lung Cancer With Spinal Metastasis ?. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740894	keine Daten verfügbar
610	NCT01579630	Taipei Veterans General Hospital TNTUHTVGHCMUHDTCGHTGH. 2014 Apr 3 . ClinicalTrials.gov: Genius Study Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579630	Studienpopulation
611	NCT02967497	Taipei Veterans General Hospital TNYMU. 2016 Dec 30 . ClinicalTrials.gov: Clinical Study of YQ1 Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Advanced NSCLC EGFR Wild Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967497	Studienpopulation
612	NCT02518802	Tang-Du Hospital. 2015 Aug 5 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Combined With Synchronous Gefitinib as Adjuvent Therapy in Patient With EGFR Mutant Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518802	Studienpopulation
613	NCT02140333	The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2015 Feb 11 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib 100mg or 150mg in Treating EGFR Mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140333	Studienpopulation
614	NCT02704767	The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College. 2016 Mar 9 . ClinicalTrials.gov: Tarceva With or Without Apatinib in the Advanced Lung Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02704767	Intervention
615	NCT02493582	The First People's Hospital of Changzhou. 2016 Feb 4 . ClinicalTrials.gov: The Study of Apatinib Plus CIK as the Third Line Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma Patients With Wild-Type EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493582	Studienpopulation
616	NCT02894853	The Netherlands Cancer Institute AstraZeneca Roche Pharma AG Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016 Sep 8 . ClinicalTrials.gov: Lung Cancer Early Molecular Assessment Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02894853	Endpunkte
617	NCT02775006	The Netherlands Cancer Institute Dutch Society of Physicians for Pulmonology and Tuberculosis. 2017 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: Docetaxel Versus Intercalated Erlotinib-docetaxel in Patients With Relapsed EGFR Wild Type, ALK Negative Non Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775006	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
618	NCT02625168	The University of Hong Kong. 2015 Dec 6 . ClinicalTrials.gov: Afatinib vs Erlotinib as 2nd TKI After Failure to 1st TKI and Chemotherapy for Metastatic NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625168	Intervention
619	NCT02454842	Threshold Pharmaceuticals. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Study for Treatment of Patients With EGFR Mutant, T790M-negative NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454842	Studienpopulation
620	NCT02467569	Tianjin Hemay Pharmaceutical Co. LHGPCL. 2016 Oct 17 . ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Hemay020 In Subjects With Advanced Solid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467569	Intervention
621	NCT01393080	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Biotech Pharmaceutical Co. L. 2016 Feb 14 . ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab in Combination With Paclitaxel Liposome and Carboplatin (TP Regimen) for the Advanced NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393080	Studienpopulation
622	NCT01683175	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital Roche Pharma AG. 2016 Oct 19 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib in Post Radical Operation NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683175	Studienpopulation
623	NCT00986284	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2015 Dec 21 . ClinicalTrials.gov: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Status Based Gefitinib Neoadjuvant Therapy in Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986284	Studienpopulation
624	NCT00973310	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2015 Dec 21 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Concurrent With Radiation Therapy in Non-small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973310	Studienpopulation
625	NCT01744925	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2017 Feb 6 . ClinicalTrials.gov: Icotinib at Different Doses in Second-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744925	Studienpopulation
626	NCT00874419	Tongji University Sun Yat-sen University Shanghai Chest Hospital RenJi Hospital Guangdong Provincial People's Hospital Peking Union Medical College Hospital. 2014 Sep 23 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Versus Gemcitabine/Carboplatin in Chemo-naive Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 19 or 21 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874419	Studienpopulation
627	NCT02535507	Tongji University. 2015 Aug 27 . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pyrotinib in Patients With HER2 Mutation Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535507	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
628	NCT00652340	Tragara Pharmaceuticals I. 2012 Mar 13 . ClinicalTrials.gov: APRiCOT-L: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Apricoxib With Erlotinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652340	Studienpopulation
629	NCT01775943	Ulsan University Hospital AstraZeneca. 2013 Dec 10 . ClinicalTrials.gov: Efficacy of EGFR TKIs in Patients With Rare EGFR-mutated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775943	Studientyp
630	NCT01573702	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Astellas Pharma Global Development I. 2016 May 9 . ClinicalTrials.gov: Stereotactic Radiosurgery or Other Local Ablation Then Erlotinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01573702	Intervention
631	NCT02117167	UNICANCER IFCT Fondation ARC AstraZeneca. 2016 Feb 19 . ClinicalTrials.gov: SAFIR02_Lung - Efficacy of Targeted Drugs Guided by Genomic Profils in Metastatic NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117167	Studienpopulation
632	NCT01742767	Universit├ñt Duisburg-Essen Eli Lilly and Company. 2012 Dec 4 . ClinicalTrials.gov: Cisplatinum/Pemetrexed Versus Split-dose Cisplatinum/Pemetrexed In NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742767	Studienpopulation
633	NCT02183883	University College LBI. 2016 Dec 19 . ClinicalTrials.gov: Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	Studienpopulation
634	NCT01415011	University College LBI. 2016 Oct 26 . ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Afatinib to Treat Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	Studienpopulation
635	NCT00188617	University Health Network TA. 2011 Dec 5 . ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study Of Neoadjuvant Iressa Treatment In Stage 1 NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188617	Studienpopulation
636	NCT00462995	University Health Network THR. 2015 May 26 . ClinicalTrials.gov: Surgery for Early Lung Cancer With Preoperative Erlotinib (Tarceva): A Clinical Phase II Trial (SELECT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462995	Studienpopulation
637	NCT01260038	University Hospital AUAA. 2012 Jan 17 . ClinicalTrials.gov: Study in NSCLC: is Timely Analysis of EGFR-mutation Status Feasible in Region Antwerp, Belgium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260038	Studienpopulation
638	NCT02069418	University Hospital AUHTAHPCtHUHRCHNFUHTUHB. 2014 Feb 19 . ClinicalTrials.gov: Theranostic Tool During Erlotinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069418	Studienpopulation
639	NCT02975752	University Hospital E. 2016 Nov 23 . ClinicalTrials.gov: EGFRdelEx19 and KRAS Exon 2 Mutation Detection in EBUS-TBNA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975752	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
640	NCT02827344	University Hospital T. 2016 Jul 6 . ClinicalTrials.gov: PDL-1 Expression on Circulating Tumor Cells in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827344	Intervention
641	NCT02827357	University Hospital T. 2016 Jul 7 . ClinicalTrials.gov: Responses to Chemotherapy of Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring a Known Somatic Activating HER2 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827357	Studienpopulation
642	NCT01889212	University of Aarhus Aarhus University Hospital. 2016 Oct 27 . ClinicalTrials.gov: Imaging With 11C-erlotinib PET/CT to Identify Responders to Erlotinib Treatment in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889212	Studienpopulation
643	NCT02043002	University of Aarhus. 2016 May 12 . ClinicalTrials.gov: Early Changes in Positron Emissions Tomography (PET/CT) Scan as Predictors of Clinical Outcome in NSCLC Treated With EGFR Tyrosin Kinase Inhibitors (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043002	Studienpopulation
644	NCT01004731	University of Alabama at Birmingham ImClone LLC. 2010 Jun 25 . ClinicalTrials.gov: Study of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) Antibody, Cetuximab, in Combination With Gemcitabine/Carboplatin in Patients With Stage IV Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004731	Studienpopulation
645	NCT02364609	University of California DNCIN. 2016 Aug 30 . ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Afatinib in Patients With Non-small Cell Lung Cancer With Resistance to Erlotinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02364609	Intervention
646	NCT00390429	University of California DNCINGIAP. 2012 Aug 27 . ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Erlotinib in Treating Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer or Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390429	Studienpopulation
647	NCT01047059	University of Cologne. 2016 May 19 . ClinicalTrials.gov: Molecular Imaging With Erlotinib and Bevacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01047059	Studienpopulation
648	NCT03042221	University of Colorado D. 2017 Feb 1 . ClinicalTrials.gov: Early Rebiopsy to Identify Biomarkers of Tumor Cell Survival Following EGFR TKI Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042221	Intervention
649	NCT00084409	University of Colorado DNCIN. 2014 May 5 . ClinicalTrials.gov: Iloprost in Preventing Lung Cancer in Patients at High Risk for This Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084409	Studienpopulation
650	NCT02277457	University of Michigan Cancer Center Augusta University. 2016 Jun 23 . ClinicalTrials.gov: Personalized Adaptive Radiation Therapy With Individualized Systemic Targeted Therapy (PARTIST) for Locally Advanced, Non-small Cell Lung Cancer With Genomic Driver Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277457	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
651	NCT00492206	University of Pittsburgh Bristol-Myers Squibb. 2016 Dec 7 . ClinicalTrials.gov: Study of Cetuximab With Radiation Followed by Consolidation Chemotherapy for NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492206	Studienpopulation
652	NCT00779389	University of Pittsburgh. 2016 Jan 12 . ClinicalTrials.gov: Comparison of Biomarker Modulation by Inhibition of EGFR and/or SRC Family. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779389	Studienpopulation
653	NCT03049618	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 8 . ClinicalTrials.gov: Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049618	Studienpopulation
654	NCT01998126	University of Utah Bristol-Myers Squibb. 2016 Jun 7 . ClinicalTrials.gov: Combination Checkpoint Inhibitor Plus Erlotinib or Crizotinib for EGFR or ALK Mutated Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998126	Intervention
655	NCT00585533	University of Utah. 2013 Jul 23 . ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Tarceva for Untreated, Good Prognosis Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585533	Studienpopulation
656	NCT01728181	University of Utah. 2013 Jul 23 . ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Tivozanib and Erlotinib as Initial Treatment for Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Assigned by VeriStrat┬« Serum Proteomic Evaluation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728181	Studienpopulation
657	NCT00708448	University of Utah. 2017 Feb 15 . ClinicalTrials.gov: Early Prediction of Therapeutic Response to Targeted Therapy in Stage IIIB/IV or Recurrent Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708448	Studienpopulation
658	NCT00228358	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2014 Nov 7 . ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide or Denileukin Diftitox Followed By Expanding a Patient's Own T Cells in the Laboratory in Treating Patients With HER-2/Neu Overexpressing Metastatic Breast Cancer, Ovarian Cancer, or Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With HER-2/Neu Vaccine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00228358	Studienpopulation
659	NCT01620190	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 25 . ClinicalTrials.gov: Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Previously Treated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620190	keine Daten verfügbar
660	NCT02846792	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 19 . ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Plinabulin in Treating Patients With Stage IIIB-IV, Recurrent, or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846792	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
661	NCT01574300	Vanderbilt-Ingram Cancer Center Addario Lung Cancer Medical Institute. 2016 Oct 25 . ClinicalTrials.gov: Collaborative Advanced Stage Tissue Lung Cancer (CASTLE) Network. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574300	Studienpopulation
662	NCT00550537	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Jul 20 . ClinicalTrials.gov: Proteomic Profiling in Predicting Response in Patients Receiving Erlotinib for Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00550537	Studienpopulation
663	NCT01928160	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 9 . ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium and Carboplatin or Cisplatin With or Without Erlotinib Hydrochloride in Treating Patient With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Therapy With Erlotinib Hydrochloride or Gefitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928160	keine Daten verfügbar
664	NCT03054038	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 10 . ClinicalTrials.gov: Afatinib and Necitumumab in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054038	Intervention
665	NCT02226757	VU University Medical Center. 2014 Aug 25 . ClinicalTrials.gov: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226757	Studienpopulation
666	NCT02025218	VU University Medical Center. 2016 May 2 . ClinicalTrials.gov: Iressa Re-challenge in Advanced NSCLC EGFR-mutated Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025218	Intervention
667	NCT02949843	Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 26 . ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy in Treating Patients With Incurable Non-Small Cell Lung Cancer With Genetic Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949843	Studientyp
668	NCT02491775	Washington University School of Medicine Boehringer Ingelheim. 2017 Feb 22 . ClinicalTrials.gov: Afatinib Genomic Landscape. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491775	Studienpopulation
669	NCT02705339	Washington University School of Medicine Clovis Oncology I. 2016 May 16 . ClinicalTrials.gov: Rociletinib Genomic Landscape in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705339	Intervention
670	NCT02342353	Washington University School of Medicine. 2017 Feb 14 . ClinicalTrials.gov: Pacritinib in Patients With Endothelial Growth Factor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) After EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342353	Intervention
671	NCT02431169	Washington University School of Medicine. 2017 Feb 23 . ClinicalTrials.gov: Genomic Landscape of EGFR Mutant NSCLC Prior to Erlotinib and at the Time of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431169	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
672	NCT00385996	Weill Medical College of Cornell University OSI Pharmaceuticals. 2012 Dec 13 . ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Preoperative Tarceva (Erlotinib) for Stages I/II Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385996	Studienpopulation
673	NCT01088620	WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Gesellschaft fur Medizinische Innovation ÔÇô Hamatologie und Onkologie mbH. 2013 Mar 13 . ClinicalTrials.gov: Panitumumab Plus Pemetrexed and Cisplatin (PemCisP) Versus PemCis in the First-line Treatment of Patients With Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088620	Studienpopulation
674	NCT02250846	Wuhan Union Hospital C. 2014 Sep 25 . ClinicalTrials.gov: Study of EGFR-TKI to Asymptomatic Brain Metastases of NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250846	Studienpopulation
675	NCT02001896	Xinjiang Medical University. 2013 Nov 28 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Intercalated With Chemotherapy Versus Erlotinib as First Line Treatment in Stage IIIB/IV NSCLC Patients With EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001896	Studienpopulation
676	NCT02353741	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2016 Jan 2 . ClinicalTrials.gov: Concurrent EGFR-TKIs and Thoracic Radiation Therapy in Active EGFR Mutation for 1st Line Treatment of Stage IV NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353741	Studienpopulation
677	NCT02620657	ying cheng Guangdong Association of Clinical Trials. 2015 Dec 1 . ClinicalTrials.gov: Evaluate EGFR Mutation Status and Impact Factors in North China. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02620657	keine Daten verfügbar
678	NCT02145637	Yonsei University. 2014 May 27 . ClinicalTrials.gov: Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145637	Intervention
679	NCT01498562	Yonsei University. 2014 Nov 26 . ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Gefitinib Plus Nimotuzumab Versus Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498562	Studienpopulation
680	NCT02795884	Yonsei University. 2016 Dec 29 . ClinicalTrials.gov: Adjuvant Erlotinib Intercalating Chemotherapy or Adjuvant Chemotherapy Alone in NSCLC With Common EGFR Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795884	Studienpopulation
681	NCT02815007	Yuankai Shi Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2016 Jun 23 . ClinicalTrials.gov: Chidamide With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815007	Intervention
682	NCT03046992	Yuhan Corporation. 2017 Feb 7 . ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of YH25448 in Patients With EGFR Mutation Positive Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046992	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
683	NCT03008109	Zaiwen Fan Air Force General Hospital of the PLA. 2017 Jan 2 . ClinicalTrials.gov: Endostar Plus EGFR-TKI´╝êEpidermal Growth Factor ReceptorÔÇöTyrosine-Kinase Inhibitor´╝ë as a Treatment of EGFR Mutation-positive NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008109	Intervention
684	NCT01158170	Zhejiang Cancer Hospital. 2010 Jul 6 . ClinicalTrials.gov: Prophylactic Cranial Irradiation in Erlotinib/Gefitinib-responders With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (RT1001). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158170	Studienpopulation
685	NCT01091376	Zhejiang Cancer Hospital. 2010 May 13 . ClinicalTrials.gov: Erlotinib Combined With Radiotherapy in Patients With Non-resectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (LA-NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091376	Studienpopulation
686	NCT01688713	Zhejiang Cancer Hospital. 2012 Sep 19 . ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Double Dose of Icotinib in Treating Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688713	Studienpopulation
687	NCT01514877	Zhejiang Cancer Hospital. 2014 Jul 22 . ClinicalTrials.gov: Icotinib Combined With Whole Brain Radiotherapy in Treating Multiple Brain Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514877	Studienpopulation
688	NCT02804217	Zhejiang Cancer Hospital. 2016 Jun 18 . ClinicalTrials.gov: Acquired Resistant Mechanism of the First-generation EGFR TKIs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02804217	Intervention
689	NCT02375022	Zhejiang University Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co. LBPI. 2015 Mar 23 . ClinicalTrials.gov: Rh-Endostatin in Combination With Icotinib for Advanced NSCLC With EGFR Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375022	Studienpopulation
690	NCT01998061	Zhejiang University. 2013 Dec 19 . ClinicalTrials.gov: Continuation of TKI With or Without Chemotherapy Beyond Gradual Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998061	Studienpopulation
691	NCT01391260	ZhuGuangYing Beijing Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences Zhejiang Cancer Hospital Fudan University Renmin Hospital of Wuhan University 307 Hospital of PLA Beijing Clinical Service Center. 2011 Aug 1 . ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With Iressa for EGFR Mutation Positive Patients With Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391260	Studienpopulation
*EU Clinical Trials Register**			
692	2011-004903-20	[n/a]. 2012 May 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: Hydroxychloroquine as an anti-autophagy and chromatin modulating drug in combination with erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a single-center single arm open-label phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004903-20	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
693	2012-001440-22	[n/a]. 2013 Jun 26 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II TRIAL ON NON-SMALL-CELL LUNG CANCER STEM CELLS SENSITIVITY ASSAY (LUCAS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001440-22	Endpunkte
694	2014-002238-29	[n/a]. 2014 Dec 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	Studienpopulation
695	2014-002565-30	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2014 Oct 24 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Trial Comparing Veliparib Plus Carboplatin and Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Standard Chemotherapy in Subjects Receiving First Cytotoxic ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002565-30	Studienpopulation
696	2007-004634-17	ArQule Inc.. 2008 Jul 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study of Erlotinib plus ARQ 197 versus Erlotinib plus Placebo in Previously Treated Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004634-17	Studienpopulation
697	2010-020916-12	Astellas Pharma Global Development I. 2011 Mar 15 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Phase 2 Study of Maintenance OSI 906 plus Erlotinib (Tarceva┬«), or Erlotinib plus Placebo in Patients with Nonprogression Following Four Cycles of 1st... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020916-12	Studienpopulation
698	2015-004005-16	Astra Zeneca AB. 2016 Mar 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of MEDI4736 (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination with Olaparib (PARP inhibitor) in Patients with Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004005-16	Vergleichstherapie
699	2006-001197-24	AstraZeneca AB. 2006 Sep 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Double-blind, Randomised, Parallel Group, Multi-centre Study Comparing gefitinib 250 mg (IRESSAÔäó) with erlotinib 150 mg (Tarceva┬«) in Previously Treated Patients with Locally Advanced o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001197-24	Studienpopulation
700	2014-001207-42	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI PARMA. 2014 Jun 3 . ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter randomized trial comparing erlotinib vs mono-chemotherapy in the third-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR-mutated or unknown. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001207-42	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
701	2008-006914-62	Bayer HealthCare AG 5LG. 2009 Apr 23 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multi-center, placeboÔÇôcontrolled trial of Sorafenib (BAY 43-9006) in patients with relapsed or refractory advanced predominantly non squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after 2... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006914-62	Intervention
702	2009-012983-14	BioNumerik Pharmaceuticals I. 2009 Oct 21 . ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14	Studienpopulation
703	2011-002380-24 (LUX-Lung8)	Boehringer Ingelheim Espa├▒a SA. 2012 Feb 22 . ClinicalTrialsRegister.eu: LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24	Studienpopulation
704	2015-001477-41	Boehringer Ingelheim Espa├▒a SA. 2015 Nov 19 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, double blind phase I/II trial to investigate efficacy, immunogenicity and safety of intradermally administered BI 1361849 (CV9202) plus afatinib versus placebo plus afatinib as first-... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001477-41	Intervention
705	2014-002161-30	Boehringer Ingelheim International GmbH. 2015 Sep 7 . ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, double-blind Phase III trial to evaluate efficacy and safety of BI 695502 plus chemotherapy versus Avastin┬« plus chemotherapy in patients with advanced nonsquamous Non-Sm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002161-30	Studienpopulation
706	2015-005079-26	Boehringer Ingelheim International GmbH. 2016 Jul 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: ELUXA 2: An international, randomised, multi-centre, active controlled, open-label Phase III study evaluating the efficacy of BI 1482694 versus standard platinum doublet chemotherapy in patients wi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005079-26	keine Daten verfügbar
707	2009-014563-39 (LUX-Lung5)	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. 2010 Mar 2 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus InvestigatorÔÇÖs choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
708	2012-003965-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2013 May 13 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm Phase 2 Study of BMS-936558 in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Received At Least Two Prior Systemic Regimens (CheckMate 063: CHE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003965-16	Intervention
709	2014-003630-23	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2015 Sep 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Nivolumab, or Nivolumab plus Ipilimumab, versus platinum doublet chemotherapy in Subjects with Chemotherapy-Na├»ve Stage IV or Recurrent Non-Small Cell Lun... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003630-23	Intervention
710	2016-002621-10	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Nov 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb/IV Safety Trial of Flat Dose Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Participants with Advanced Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002621-10	Studienpopulation
711	2012-002378-30	CellAct Pharma GmbH. 2012 Aug 23 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30	Intervention
712	2008-005180-33	Centocor B.V.. 2009 Feb 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multiple-dose, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous CNTO 328, an Anti-interleukin 6 (IL-6) Monoclonal Antibody, in Subjects with So... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005180-33	Studienpopulation
713	2013-004089-33	Centre for Human Drug Research. 2013 Nov 26 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open Label, Exploratory Study for the Intra-operative Imaging of Folate Receptor Alpha Positive Ovarian and Lung Cancer using the Tumor Specific Imaging Agent EC17. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004089-33	Intervention
714	2016-003301-34	Cipla BioTec Pvt.Ltd.. 2016 Nov 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicentric, Parallel-group Study Comparing Efficacy, Safety and Immunogenicity of CBT124, a Candidate Biosimilar Bevacizumab in Combination with Carboplatin and Paclit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003301-34	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
715	2011-004982-33	CytRx Corporation. 2012 Mar 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Study of Tamibarotene Plus Paclitaxel and Carboplatin Versus Placebo Plus Paclitaxel and Carboplatin as First Line Treatment for Subjects with Advanced Non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004982-33	Studienpopulation
716	2013-000104-42	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2013 Jun 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Non-randomized Study of U3-1287 in Combination with Erlotinib in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Extension. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000104-42	Studienpopulation
717	2011-005533-39	Debiopharm International SA. 2012 Feb 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-II evaluation of the safety and efficacy of the oral HSP90 inhibitor Debio 0932 in combination with standard of care in first- and second-line therapy of patients with Stage IIIb or IV No... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005533-39	Intervention
718	2014-000349-59	department of experimental and clinical medicine 'F.Magrassi'. 2014 May 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: METAL (METformin in Advanced Lung cancer) study: PHASE II STUDY OF METFORMIN PLUS ERLOTINIB IN SECOND LINE THERAPY OF STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) PATIENTS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000349-59	Intervention
719	2014-004299-41	Dipartimento di Scienze Mediche Oncologia Medica Policlinico Gemelli. 2014 Dec 24 . ClinicalTrialsRegister.eu: ERbitux MEtastatic colorectal cancer Strategy Study: A phase III randomized two arm study with FOLFIRI + Cetuximab until disease progression compared to FOLFIRI + Cetuximab for 8 cycles followed by... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004299-41	Studienpopulation
720	2011-002347-10	Eisai Inc.. 2011 Oct 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral E7080 in Addition to Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Squamous ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002347-10	Studienpopulation
721	2011-000724-15	Eisai Ltd. 2011 Nov 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Treatment of PhysicianÔÇÖs Choice in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000724-15	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
722	2007-003912-72	Eli Lilly and Company Limited. 2007 Oct 31 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study Comparing Erlotinib-Pemetrexed, Pemetrexed alone, and Erlotinib alone, as Second-Line Treatment for Non-Smoker Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003912-72	Studienpopulation
723	2009-017591-24	Eli Lilly and Company. [n/a]. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2 Study of LY2181308 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer who Were Previously Treated with Fi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017591-24	Studienpopulation
724	2008-004330-24	Eli Lilly and Company. 2009 Feb 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Pemetrexed and Cisplatin plus Cetuximab followed by Pemetrexed and Cetuximab Maintenance Therapy in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004330-24	Studienpopulation
725	2012-005477-31	Eli Lilly and Company. 2013 Aug 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating LY2875358 Plus Erlotinib and LY2875358 Monotherapy in MET Diagnostic Positive NSCLC Patients with Acquired Resistance to Erlotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005477-31	Studienpopulation
726	2012-003214-13	Eli Lilly and Company. 2013 Jul 19 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Plus Necitumumab (IMC-11F8) Versus Paclitaxel-Carboplatin Chemotherapy Alone in the First-Line Treatme... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003214-13	Studienpopulation
727	2014-005042-21	Eli Lilly and Company. 2015 Apr 21 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm, Multicenter, Phase 1b Study with an Expansion Cohort to Evaluate Safety and Efficacy of Necitumumab in Combination with Abemaciclib in Treatment of Patients with Stage IV Non-Small Ce... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005042-21	Intervention
728	2006-000899-32	EMD Pharmaceuticals IaaoMKDG. 2006 Jul 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, phase II, open-label controlled study of two different doses and schedules of EMD 72000 (matuzumab) in combination with pemetrexed, or pemetrexed alone, as second-line treatment in subj... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000899-32	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
729	2012-000966-40	Endocyte I. 2012 Jul 4 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label Phase 2 Study of EC145 Single-agent and the Combination of EC145 plus Docetaxel Versus Docetaxel Alone in Participants with Folate-Receptor Positive [FR(++)] Second Line NSCLC. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000966-40	Studienpopulation
730	2010-018566-23	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2011 May 17 . ClinicalTrialsRegister.eu: Double blind randomized phase III study of maintenance Pazopanib versus placebo in NSCLC patients non progressive after first line chemotherapy. MAPPING, an EORTC Lung group study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018566-23	Studienpopulation
731	2004-000564-28	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2004 Nov 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: An expanded access program of Tarceva (erlotinib) in patients with advanced stage IIIB/ IV non-small cell lung cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000564-28	Studienpopulation
732	2008-001736-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Nov 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, placebo controlled study to determine the effect of two dose schedules of R1507 or placebo, both in combination with erlotinib (Tarceva┬«), on progression-free survival in patients wit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001736-12	Intervention
733	2008-001762-85	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Oct 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: An open label study to determine the effect of R1507 (RO4858696) plus Tarceva (erlotinib) on progression-free survival in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with progressive dis... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001762-85	Intervention
734	2008-006384-37	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2009 Oct 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of orally administered RO4929097, a gamma-secretase inhibitor, as a single agent in patients with recurrent or refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006384-37	Intervention
735	2014-001237-83	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2014 Dec 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NONÔêÆSMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
736	2014-003083-21	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Aug 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF MPDL3280A (AntiÔêÆPDL1 ANTIBODY) COMPARED WITH CISPLATIN OR CARBOPLATIN+PEMETREXED FOR PD-L1ÔêÆSELECTED CHEMOTHERAPY NAIVE PATIENTS WITH STAGE IV NON-SQUAM... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003083-21	Studienpopulation
737	2014-003208-59	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Jun 8 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MPDL3280A (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN - PACLITAXEL OR MPDL3280A IN COMBINATION... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003208-59	Intervention
738	2014-003207-30	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 May 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTIÔêÆPD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB COMPARED WITH CARBOPLATIN+PACLITAXE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003207-30	Intervention
739	2014-003206-32	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Sep 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTIÔêÆPD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN+NAB-PACLITAXEL FOR CHEMOTH... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003206-32	Intervention
740	2015-003605-42	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2016 Apr 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (MPDL3280A, ANTI?PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED COMPARED WITH CARBOPLATIN OR CISPLATIN+PEMETREXED ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003605-42	Studienpopulation
741	2011-003720-12	F.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2012 Jun 21 . ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMAb IN COMBINATION WITH PACLITAXEL + CISPLATIN OR CARBOPLATIN AS FIRST-LINE TREA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003720-12	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
742	2006-006359-11	F.Hoffmann-La Roche. 2007 Sep 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Tarceva┬« in Combination with Avastin┬« versus chemotherapy plus Avastin┬« in 1st line advanced NSCLC patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006359-11	Studienpopulation
743	2010-018945-72	F.Hoffmann-La Roche. 2010 Aug 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, open-label phase Ib/II study of RO5083945 in combination with cisplatin and gemcitabine/pemetrexed versus cisplatin and gemcitabine/pemetrexed in patients with advanced o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018945-72	Studienpopulation
744	2008-002018-23	Fondazione Humanitas per la Ricerca. 2008 Oct 21 . ClinicalTrialsRegister.eu: MULTICENTRIC RANDOMIZED PHASE III STUDY COMPARING GEFITINIB VERSUS PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN EGFR FISH POSITIVE NSCLC PATIENTS (RANGE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002018-23	Studienpopulation
745	2014-004095-31	Freistaat Bayer respresented by University of Regensburg represented by Kaufm├ñnnischer Direktor. 2015 Jul 13 . ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase II, randomized multi-center trial of a biomodulatory treatment with metronomic low-dose treosulfan, pioglitazone and clarithromycin versus nivolumab or docetaxel plus nintedanib... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004095-31	Studienpopulation
746	2006-006626-26	Genentech I. 2007 Jul 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination with Tarceva (erlotinib) Compared With Tarceva Alone For... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006626-26	Studienpopulation
747	2011-002224-40	Genentech I. 2012 May 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, Phase III, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Onartuzumab (MetMAb) in Combination with Tarceva┬« (erlotinib) in Patients with Me... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002224-40	Studienpopulation
748	2011-002893-21	Genentech I. 2012 May 3 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF CARBOPLATIN/PACLITAXEL AND CARBOPLATIN/PACLITAXEL/BEVACIZUMAB WITH AND WITHOUT GDC-0941 IN PATIE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002893-21	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
749	2011-003719-42	Genentech Inc.. 2012 May 29 . ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMAb IN COMBINATION WITH EITHER BEVACIZUMAB + PLATINUM + PACLITAXEL OR PEMETREXED... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003719-42	Studienpopulation
750	2007-002472-34	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2007 Aug 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, two-stage Phase II study of Lapatinib and Pemetrexed in the second line treatment of advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002472-34	Studienpopulation
751	2006-001973-10	GPC Biotech AG. 2007 Jan 8 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 study comparing sequential satraplatin and erlotinib to single-agent erlotinib in patients >/= 70 years of age with unresectable stage 3 or 4 non-small cell lung cancer as 1st -line therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001973-10	Studienpopulation
752	2006-003568-73	Grupo Espagnol de Cancer de Pulmon. 2008 May 7 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Erlotinib (Tarceva┬«) Treatment Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Non-small-cell Carcinoma of the Lung Who Present Mutations in th... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003568-73	Studienpopulation
753	2008-008387-27	GRUPPO ONCOLOGICO ITALIANO DI RICERCA. 2009 Mar 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin-docetaxel in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a biomarker-based assessment of activity. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008387-27	Studienpopulation
754	2014-005586-75	Gustave Roussy. 2015 Oct 8 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized double-blind Phase II trial evaluating maintenance olaparib versus placebo in patients with platinum-sensitive advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005586-75	Intervention
755	2006-000390-30	Helsinki University Central Hospital SaAH. 2006 May 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial assessing dapsone topical gel in the prevention and treatment of erlotinib associated rash. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000390-30	Studienpopulation
756	2012-004350-29	herlev hospital. 2012 Dec 5 . ClinicalTrialsRegister.eu: Variations in plasma concentration in patients with non-small cell lung cancer on fixed-dose erlotinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004350-29	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
757	2012-005520-15	IFCT. 2013 Feb 28 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III study comparing maintenance by pemetrexed or gemcitabine to surveillance in elderly patient (ÔëÑ 70 year old) with advanced Non Small Cell Lung Cancer controlled by induction chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005520-15	Studienpopulation
758	2012-004524-38	IFCT. 2013 Jan 31 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III study comparing the efficacy of paclitaxel-bevacizumab with docetaxel in 2nd or 3rd line of treatment of non squamous Non Small Cells Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004524-38	keine Daten verfügbar
759	2015-003385-84	Ignyta I. 2016 Mar 15 . ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, GLOBAL PHASE 2 BASKET STUDY OF ENTRECTINIB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS THAT HARBOR NTRK1/2/3, ROS1, OR ALK GENE REARRA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003385-84	Studienpopulation
760	2013-004812-24	Incyte Corporation. 2014 Nov 4 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent NonÔÇôSmall Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24	Studienpopulation
761	2014-001436-10	Incyte Corporation. 2015 Feb 26 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous NonÔÇôSmall C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10	Studienpopulation
762	2015-001642-28	Incyte Corporation. 2015 Sep 28 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Subjects With Stage IIIB, Stage IV, or Recurrent NonÔÇôSmall Cell Lung Cancer Whose Tu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001642-28	Vergleichstherapie
763	2008-005013-21	Institut de Canc├®rologie de la Loire. 2009 Jan 23 . ClinicalTrialsRegister.eu: ERBITUX. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005013-21	Studienpopulation
764	2010-023362-44	Institute of oncology Ljubljana. 2010 Nov 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: ITAC 2 TRIAL: INTERMITTENT TKI AND CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023362-44	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
765	2004-001331-36	IST.DI RICERCHE FARMACOLOG.M.NEGRI. 2005 Feb 17 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study of follow-up with or without Gefitinib (IressaTM) following chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001331-36	Studienpopulation
766	2005-006205-28	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI. 2006 Apr 15 . ClinicalTrialsRegister.eu: Role of Erbitux plus a combination of CPT-11/5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006205-28	Studienpopulation
767	2005-005968-90	ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - FONDAZIONE G.PASCALE. 2007 Feb 26 . ClinicalTrialsRegister.eu: An international multicenter randomized phase III study of first-line Erlotinib followed by second-line Cisplatin Gemcitabine versus first-line Cisplatin Gemcitabine followed by second-line Er... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005968-90	Studienpopulation
768	2004-004648-29	Janssen Cilag International NVSiEU. 2005 May 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of VELCADE (bortezomib) for Injection in Previously Treated Patients with Stage IIIB and IV Bronchioloalveolar Carcinoma and Adenocarcinoma with Bronchioloa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004648-29	Vergleichstherapie
769	2016-002017-22	Janssen-Cilag International NV. 2016 Nov 16 . ClinicalTrialsRegister.eu: A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22	Vergleichstherapie
770	2006-004526-90	Klinik L├Âwenstein gGmbH. 2007 Jan 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: TaxErb-Protokoll; Docetaxel-Carboplatin Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab bei Patienten mit local fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchial-Karzinom (NSCLC)-ein ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004526-90	Studienpopulation
771	2009-016806-18	Klinik L├Âwenstein gGmbH. 2010 Dec 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische, randomisierte Phase II-Studie zur Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IV UICC 7 mit zwei unterschiedlichen Regimen von Cisplatin / Carboplatin... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016806-18	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
772	2015-002646-31	Laboratorios Servier S.L.. 2015 Dec 10 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study of oral administration of S 49076 given in combination with gefitinib in patients with EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer who have progressed after treatment with EGF... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002646-31	Vergleichstherapie
773	2016-002071-96	Lilly SA. 2016 Nov 3 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of nab┬«-Paclitaxel (Abraxane┬«) and Carboplatin Chemotherapy plus Necitumumab (LY3012211) in the First-Line Treatment of Patients with Stage IV S... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002071-96	Studienpopulation
774	2015-004828-66	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). 2016 Jul 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa clinical trial to evaluate the safety and efficacy of osirmertinib (AZD9291) in first-line patients with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004828-66	Vergleichstherapie
775	2014-003891-22	Medical University Innsbruck. 2015 Oct 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line CTX: angiogenic biomarker identification, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003891-22	Intervention
776	2015-003715-38	MedImmune LLC. 2016 May 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003715-38	Vergleichstherapie
777	2007-005941-39	Merck & Co. I. 2008 Jun 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Randomized Phase I/IIa Trial Evaluating MK-0646 in Combination With Erlotinib (TARCEVAÔäó) for Patients With Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer'. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005941-39	Intervention
778	2004-000649-39	Merck KGaA. 2004 Dec 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, controlled, multicenter, phase I/II study of cetuximab plus irinotecan investigating the pharmacodynamics, genomics and -genetics as well as the safety and efficacy of a dose escalat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000649-39	Studienpopulation
779	2004-001105-96	Merck KGaA. 2004 Sep 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing cisplatin / vinoelbine plus cetuximab versus cisplatin / vinorelbine as first-line treament for patients with EGFR-expessing adva... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001105-96	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
780	2006-000871-13	Merck KGaA. 2006 Aug 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open Label, Dose-Escalating Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody EMD 72000 (Matuzumab) in Combination with ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000871-13	Studienpopulation
781	2014-005060-15	Merck KGaA. 2015 Aug 24 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III open-label, multicenter trial of avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005060-15	Studienpopulation
782	2014-000323-25	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2014 Aug 5 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25	Studienpopulation
783	2014-001473-14	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2014 Oct 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Na├»ve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14	Studienpopulation
784	2015-003694-15	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Mar 4 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15	Studienpopulation
785	2012-004391-19	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CIM. 2013 Apr 9 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	Studienpopulation
786	2014-003277-42	Merus B.V.. 2015 Jan 13 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of MCLA-128, a full length IgG1 Bispecific Antibody Targeting HER2 and HER3, in Patients with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003277-42	Studienpopulation
787	2010-022229-13	Morphotek Inc.. 2011 Apr 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study of the Safety and Efficacy of Farletuzumab in combination with Carboplatin and Paclitaxel or Docetaxel Followed by Pemetrexed in Chemotherapy n... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022229-13	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
788	2015-005141-32	Mylan GmbH. 2016 Jul 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of MYL-1402O Compared With Avastin┬«, in the First-line Treatment of Patients with Stage IV Non-Squamous... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005141-32	Studienpopulation
789	2016-000084-16	NanoCarrier Co L. 2016 Nov 24 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Dose Escalation and Expansion Trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors or Squamous Non-Small Cell Lung, Biliary Tract, and Blad... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000084-16	Vergleichstherapie
790	2012-005272-34	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose NVALT. 2013 Jan 28 . ClinicalTrialsRegister.eu: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005272-34	Studienpopulation
791	2013-001237-41	Norwegian University of Science and Technology. 2013 Jun 5 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study Comparing Maintenance Pemetrexed Therapy After Induction Chemotherapy Versus Pemetrexed at Progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001237-41	Studienpopulation
792	2008-002309-38	Novartis Farmac├®utica SA. 2008 Dec 22 . ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase III, multic├®ntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de ASA404 en combinaci├│n con docetaxel, como tratamiento de segunda l├¡nea para pacientes con c├íncer de pulm├│n de ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002309-38	Intervention
793	2004-003018-41	Novartis Pharma Services AG. 2005 Aug 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, non-randomized, phase 2 Study investigating the effect of RAD001 monotherapy in patients with advanced NSCLC previously treated with either chemotherapy only or with chemotherapy and EG... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003018-41	Intervention
794	2010-024011-14	Novartis Pharma Services AG. 2011 Jun 22 . ClinicalTrialsRegister.eu: An open label two-stage study of orally administered BKM120 in patients with metastatic non-small cell lung cancer with activated PI3K pathway. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024011-14	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
795	2011-001161-41	Novartis Pharma Services AG. 2012 Sep 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-smal... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001161-41	Studienpopulation
796	2015-000449-21	Novartis Pharma Services AG. 2015 Aug 31 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000449-21	Vergleichstherapie
797	2014-000316-34	Novartis Pharma Services AG. 2015 Mar 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II multicenter, open-label study of CLR457 administered orally in adult patients with advanced solid malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000316-34	Intervention
798	2014-003929-17	Novartis Pharma Services AG. 2015 Oct 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003929-17	Studienpopulation
799	2009-009315-22	NVALT. 2009 Feb 25 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study of erlotinib compared to single agent chemotherapy-erlotinib combination in pretreated patients with advanced NSCLC (NVALT10 study). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009315-22	Intervention
800	2009-018205-43	Oncology Department. 2010 Jun 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: A clinical phase I / II trial of Belinostat in combination with Erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018205-43	Intervention
801	2015-000307-10	Oslo university hospital. 2015 May 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: AZD9291, an irreversible EGFR-TKI, in relapsed EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients previously treated with an EGFR-TKI, coupled to extensive translational studies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000307-10	Intervention
802	2007-001264-72	Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust. 2007 May 16 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of Erlotinib as first line therapy in Non- Small Cell Lung Cancer over-expressing EGFR. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001264-72	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
803	2013-003953-13	Peregrine Pharmaceuticals I. 2014 Apr 1 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Bavituximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Previously Treated Stage IIIb/IV Non-Squamous Non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13	Studienpopulation
804	2009-012504-13	Pfizer Inc 235 East 42nd Street NYN. 2010 Jan 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE 2, OPEN-LABEL SINGLE ARM STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORING A TRANSLOCATION OR INVERSION INVOLVING THE ANAP... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012504-13	Studienpopulation
805	2015-002552-27	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2016 Jul 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE SAFETY, CLINICAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF AVELUMAB* (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH OTHER CANCER IMMUNOTHERAPIES IN PATIENTS WI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002552-27	Vergleichstherapie
806	2015-001879-43	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2016 Mar 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Either Crizotinib or PF-06463922 in Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001879-43	Studienpopulation
807	2009-012595-27	Pfizer Inc.235 East 42nd Street NYN1. 2010 Jan 20 . ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF PF 02341066 VERSUS STANDARD OF CARE CHEMOTHERAPY (PEMETREXED OR DOCETAXEL) IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012595-27	Studienpopulation
808	2010-022656-22	Pfizer SLU. 2011 Sep 13 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22	Intervention
809	2008-004908-31	Pharma Mar S.A.. 2008 Nov 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: Ensayo cl├¡nico y farmacocin├®tico de fase II de infusi├│n de 30 minutos de PM02734 (Irvalec┬«) cada tres semanas en pacientes con c├íncer no microc├¡tico de pulm├│n (CNMP) epidermoide previamente tratado... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004908-31	Publikationstyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
810	2012-003361-18	PIERRE FABRE MEDICAMENT. 2013 Jan 24 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of oral vinorelbine in Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) positive mutation after a failure to tr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003361-18	keine Daten verfügbar
811	2014-003859-61	PIERRE FABRE MEDICAMENT. 2015 Jul 28 . ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Phase II study comparing single agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer unfit for a platinum-based chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003859-61	Studienpopulation
812	2006-000537-35	Portuguese Lung Cancer Study Group. 2006 Aug 4 . ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, Uncontrolled, Multicenter, Phase II study evaluating the efficacy and safety of Cetuximab in combination with Cisplatin & Gemcitabine as first-line therapy in patients with advanced non... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000537-35	Studienpopulation
813	2012-004743-68	Puma Biotechnology I. 2014 May 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Neratinib and Neratinib Plus Temsirolimus in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying Known HER2 Activating Mutations. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004743-68	Studienpopulation
814	2014-002613-31	Queen Mary University of London. 2015 Apr 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/IIa study of AZD2014 in combination with Selumetinib in patients with advanced cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002613-31	Intervention
815	2006-003420-10	Rigshospitalet. 2006 Nov 7 . ClinicalTrialsRegister.eu: Et fase II fors├©g med Tarceva (erlotinib) og en unders├©gelse af pr├ªdiktive mark├©rer ved f├©rste-line behandling af avanceret ikke-sm├Ñcellet lungecancer hos patienter, der ikke er egnede til behandli... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003420-10	Studienpopulation
816	2010-024061-48	Roche Bulgaria EOOD. 2011 May 25 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva┬«) treatment in patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine k... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024061-48	Studienpopulation
817	2010-020229-42	ROCHE. 2010 Jul 18 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial of erlotinib (TARCEVA) or intermittent dosing of erlotinib and docetaxel in male former smokers with locally advanced or metastatic squamous nonsmall cell lung cancer... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020229-42	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
818	2005-004508-35	Royal Marsden Hospital. 2005 Dec 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: THE USE OF PET/CT SCANNING TO ASSESS EARLY RESPONDERS TO TARCEVA (ERLOTINIB): A PHASE II STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004508-35	Studienpopulation
819	2010-021092-89	SOUTHERN ITALY COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP. 2011 Apr 7 . ClinicalTrialsRegister.eu: Cisplatin and Alimta with panitumumaB for Advanced non-squamous Lung cAncer (CABALA Trial): a SICOG multicenter, phase II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021092-89	Studienpopulation
820	2015-004506-42	Stemcentrx Inc.. 2016 Apr 25 . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Rovalpituzumab Tesirine (SC16LD6.5) for Third-line and Later Treatment of Subjects with Relapsed or ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004506-42	Studienpopulation
821	2010-022104-50	Stichting NVALT Studies. 2010 Nov 22 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study of paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches in patients with stage IV non-squamous-non-small cell lung cancer: NVALT12. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022104-50	Studienpopulation
822	2013-004303-39	Stichting NVALT Studies. 2014 Apr 11 . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study of erlotinib compared to intercalated erlotinib with cisplatinum pemetrexed as first-line therapy for advanced EGFR mutated non-small-cell lung cancer. The NVALT17 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004303-39	Studienpopulation
823	2011-001084-42	Synta Pharmaceuticals Corp.. 2011 Jul 15 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Phase IIb/III Study of Ganetespib (STA-9090) in Combination with Docetaxel versus Docetaxel alone in Subjects with Stage IIIb or IV Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001084-42	Studienpopulation
824	2012-004349-34	Synta Pharmaceuticals Corporation. 2013 Feb 19 . ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF GANETESPIB IN COMBINATION WITH DOCETAXEL VERSUS DOCETAXEL ALONE IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG ADENOCARCINOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004349-34	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
825	2016-001806-40	Taiho Oncology I. 2016 Nov 3 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, Multi-Center, International Phase 2 Study of TAS-114 in Combination with S-1 in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001806-40	Vergleichstherapie
826	2007-002053-24	The Christie NHS Foundation Trust. 2007 Oct 26 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study evaluating the use of concurrent cetuximab, irinotecan, oxaliplatin and UFT in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002053-24	Studienpopulation
827	2013-003299-10	The Netherlands Cancer Institute. 2014 Jan 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003299-10	Studienpopulation
828	2014-002209-39	The Netherlands Cancer Institute. 2014 Jul 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant non-small cell lungcancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002209-39	Studienpopulation
829	2013-004698-29	Threshold Pharmaceuticals I. 2014 May 12 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study Comparing Pemetrexed in Combination with TH-302 vs. Pemetrexed in Combination with Placebo as Second-line Chemotherapy for... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004698-29	Studienpopulation
830	2005-005393-73	University Cologne. 2007 Sep 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Accuracy of FDG-/FLT-PET for Early Prediction of Non-Progression in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) treated with Erlotinib and t... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005393-73	Studienpopulation
831	2011-001518-33	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2012 Sep 10 . ClinicalTrialsRegister.eu: A signal seeking window trial of AZD8931 in patients with resectable non-small cell lung cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001518-33	Studienpopulation
832	2015-000907-19	University Medical Center Groningen. 2015 Sep 10 . ClinicalTrialsRegister.eu: MPDL3280A treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung, bladder and triple negative breast cancer after investigational imagingÔÇÖ. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000907-19	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
833	2005-004677-20	University of Heidelberg KMDSTO. 2006 Mar 17 . ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Phase II/III Study on Sectional Single Agent Gemcitabine and Docetaxel Versus Carboplatine / Gemcitabine Doublet Therapy, both combined Cetuximab in the Treatment of Advanced NSCLC (Stag... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004677-20	Studienpopulation
834	2012-004537-16	University of Leeds. 2013 Jan 25 . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	Studienpopulation
835	2012-003126-25	Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2012 Sep 27 . ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of VX-970 in Combination With Cytotoxic Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003126-25	Intervention
836	2012-000345-12	VU Medical Center. 2012 Jun 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated non-small cell lung cancer pretreated with reversible EGFR tyrosine kinase inhibitors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000345-12	Intervention
837	2015-004760-11	VU Medical Centre. 2016 Aug 25 . ClinicalTrialsRegister.eu: 89Zirconium-labeled nivolumab and 18F-labeled anti-PD-L1 as predictive imaging biomarkers of response and toxicity in nivolumab treated patients with non-small-cell lung cancer ÔÇô a feasibility study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004760-11	Studienpopulation
838	2015-004260-10	VU Medical Centre. 2017 Jan 6 . ClinicalTrialsRegister.eu: 89Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer ÔÇô a feasibility study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10	Vergleichstherapie
839	2009-016509-41	WWCR WCR. 2010 Jul 7 . ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind placebo controlled randomized trial of PF-804 in patients with incurable stage IIIB/IV non-small cell lung cancer after failure of standard therapy for advanced or metastatic disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016509-41	Intervention
840	2005-003097-19	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.. 2006 Feb 10 . ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio de fase 2 de HKI-272 en sujetos con c├íncer de pulm├│n no microc├¡tico avanzado A Phase 2 Study of HKI-272 in Subjects with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003097-19	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
841	2005-000914-11	Yamanouchi Europe B.V.(to be renamed Astellas Pharma Europe B.V.by August 2005). 2005 Oct 14 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Patients With Advanced Stage IIIB or IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Failed One or Two Prior Lines of Therapy, at Least One of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000914-11	Intervention
842	2011-006134-17	ZIOPHARM Oncology I. 2012 Jul 30 . ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-center, Open-Label, Adaptive, Randomized Study of Palifosfamide-tris, a Novel DNA Crosslinker, in Combination with Carboplatin and Etoposide (PaCE) Chemotherapy versus Carboplatin and Etopo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006134-17	Studienpopulation
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
843	JPRN-UMIN000026197	Advanced Clinical Trial chest surgery Group (. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A phase II trial of induction erlotinib followed by surgical resection in patients with pathologically confirmed stage IIIA-N2 EGFR mutated non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026197	Studienpopulation
844	JPRN-UMIN000025112	Aichi cancer center. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Clinical efficacy of Liquid biopsy for acquired resistance to afatinib in EGFR positive NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025112	keine Daten verfügbar
845	EUCTR2014-001983-36-DE	AIO Sg. 2016 May 2 . WHO ICTRP: A randomized, open-label, phase II maintenance study in patients with EGFR mutated, metastatic non-small-cell lung cancer who progressed after treatment with afatinib as first EGFR-targeting agent followed by a platinum-based induction chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001983-36-DE	keine Daten verfügbar
846	ChiCTR-OPC-16008556	Anhui PH. 2016 May 30 . WHO ICTRP: Recombinant human endostatin durative transfusion combined with pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in the first-line treatment of EGFR wild-type or ALK-negative advanced lung adenocarcinoma:open,multi-centre clinical trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008556	Studienpopulation
847	ACTRN12614001248651	Asbestos Disease Research Institute. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: The first testing of TargomiRs in the human setting: dose-finding studies in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma and non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001248651	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
848	EUCTR2015-002894-39-GB	Astellas Pharma Global Development I. 2016 Apr 25 . WHO ICTRP: An Open-label, Randomized Phase 3 Efficacy Study of ASP8273 vs. Erlotinib or Gefitinib in First-line Treatment of Patients with Stage IIIB/IV Non-small Cell Lung Cancer Tumors with EGFR Activating Mutations (SOLAR Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002894-39-GB	Vergleichstherapie
849	EUCTR2006-002384-12-BE	AstraZeneca AB. 2012 Apr 18 . WHO ICTRP: A Phase III, International, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy of ZD6474(ZACTIMAÔäó) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB ÔÇô IV) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR TKI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002384-12-BE	Studienpopulation
850	EUCTR2014-000531-17-ES	AstraZeneca AB. 2014 Jun 10 . WHO ICTRP: To investigate safety and efficacy of AZD9291 when given orally to patients with EGFRm+/T790M+ non small cell lung cancer. Patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGRf TKI medicine (such as Iressa or Tarceva). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000531-17-ES	Vergleichstherapie
851	EUCTR2014-000338-46-DE	AstraZeneca AB. 2016 Dec 5 . WHO ICTRP: A Phase III Study of MEDI4736, given as Monotherapy or in Combination with Tremelimumab, versus Standard of Care in Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000338-46-DE	Studienpopulation
852	EUCTR2010-018614-70-PT	AstraZeneca AB. 2016 Dec 5 . WHO ICTRP: An Open Label, Multicentre, Single Arm Study to Characterise the Efficacy, Safety and Tolerability of Gefitinib 250 mg (IRESSAÔäó) as First line Treatment in Caucasian Patients, who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018614-70-PT	Studienpopulation
853	EUCTR2015-000662-65-BE	AstraZeneca AB. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Placebo in patients with stage IB-IIIA non-small cell lung carcinoma, following complete tumour resection with or without adjuvant chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000662-65-BE	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
854	EUCTR2014-002694-11-HU	AstraZeneca AB. 2016 May 30 . WHO ICTRP: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of AZD9291 versus Gefitinib or Erlotinib in patients with locally advanced or metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002694-11-HU	Studienpopulation
855	EUCTR2012-004628-39-DE	AstraZeneca AB. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: To investigate the safety and tolerability of AZD9291 when given orally to patients with non small cell lung cancer. These patients will be chosen from those who have already been prescribed an EGFR TKI medicine (such as Iressa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004628-39-DE	Studienpopulation
856	JPRN-UMIN000024928	AstraZeneca KK. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Real world molecular testing among patients with EGFR mutation positive NSCLC following progression on an EGFR-TKI in Japan. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024928	keine Daten verfügbar
857	ACTRN12613000739718	AstraZeneca Pty Ltd. 2016 Dec 5 . WHO ICTRP: A Blood Diagnostic test for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000739718	Endpunkte
858	JPRN-JapicCTI-121908	AstraZeneca. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: A Phase 3 Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of Continuing IRESSA 250mg in Addition to Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients Who Have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Have Progressed on First Line IRESSA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121908	keine Daten verfügbar
859	JPRN-UMIN000013586	BAGEL study group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Randomised phase 2 trial of gefitinib plus bevacizumab vs gefitinib alone in patients with EGFR mutant non-squamous non small cell lung cance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013586	Studienpopulation
860	EUCTR2008-005615-18-IE	Boehringer I. 2013 Nov 18 . WHO ICTRP: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation - LUX-Lung 3. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005615-18-IE	keine Relevanz
861	EUCTR2009-015911-42-NL	Boehringer Ib. 2015 Aug 4 . WHO ICTRP: Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
862	CTRI/2014/08/004907	Boehringer IH. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	Studienpopulation
863	EUCTR2008-001264-37-IT	BOEHRINGER ING. 2013 Jul 22 . WHO ICTRP: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT	Studienpopulation
864	EUCTR2014-001077-14-RO	Boehringer Ingelheim RCV;Co KG. 2015 Mar 9 . WHO ICTRP: Afatinib as second-line therapy for lung cancer with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001077-14-RO	Studienpopulation
865	EUCTR2009-017661-34-CZ	Boehringer Ingelheim RCV;Co KG. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	Studienpopulation
866	ChiCTR-IPR-15007015	Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University;Henan CH. 2015 Sep 7 . WHO ICTRP: Chemotherapy combined autologous cytokine-induced killer cells in naive stage IV EGFR-wild type lung adenocarcinoma: a prospective, randomised, open, multicenter phase ? stduy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15007015	Studienpopulation
867	JPRN-UMIN000015193	Cancer Research Center KU. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I of Vorinostat-Iressa combined therapy on resistance by BIM polymorphysim in EGFR Mutant Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015193	Intervention
868	ISRCTN69481429	Cancer Research UK C. 2016 Dec 19 . WHO ICTRP: Dose escalation trial of oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitor, Vandetanib in combination with the oral Mitogen Activated Kinase (MEK) inhibitor, Selumetinib (VanSel-1) in solid tumours (dose escalation) and NSCLC (expansion cohort). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN69481429	Endpunkte
869	JPRN-UMIN000002716	Central Japan Lung Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002716	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
870	JPRN-UMIN000002692	Central Japan Lung Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib for previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients without Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002692	Studienpopulation
871	JPRN-UMIN000016916	Central Japan Lung Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Multicenter, retrospective, and observational study of afatinib treatment in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation who previously treated with EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016916	Intervention
872	JPRN-UMIN000005754	Central Japan Lung Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Serum marker analysis of Erlotinib treatment in previously treated Non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with and without Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation (additional study of CJLSG0903/0904). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005754	Studienpopulation
873	JPRN-UMIN000001863	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II study of Gefitinib as First-Line Treatment for Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001863	Studienpopulation
874	JPRN-UMIN000003737	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer with EGFR Mutation (CJLSG0910). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003737	Studienpopulation
875	JPRN-UMIN000003736	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin + Bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small cell lung cancer without EGFR Mutation (CJLSG0909). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003736	Studienpopulation
876	JPRN-UMIN000003393	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003393	Studienpopulation
877	JPRN-UMIN000003394	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of Pemetrexed + Carboplatin as first line therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003394	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
878	JPRN-UMIN000004731	Central Japan Lung Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of carboplatin and pemetrexed plus bevacizumab after failure of first-line EGFR TKI therapy for non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004731	Studienpopulation
879	ChiCTR-TRC-11001850	Chinese PLA General Hospital. 2015 Oct 13 . WHO ICTRP: A Study of Maintenance EGFR-TKI in Advanced lung adenocarcinoma patients after chemotherapy with different cycles. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001850	Studienpopulation
880	JPRN-JapicCTI-132077	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: A PHASE II STUDY OF PRO143966 IN COMBINATION WITH Ro50-8231 AS A FIRST LINE THERAPY IN PATIENTS WITH MET-POSITIVE AND EGFR MUTATION POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (MATERIAL study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132077	Studienpopulation
881	JPRN-JapicCTI-111390	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: A Phase II, open-label, randomized trial of RG1415 plus bevacizumab versus RG1415 alone as a 1st line therapy for advanced or metastatic NSCLC patients with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111390	Studienpopulation
882	JPRN-JapicCTI-101085	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: Phase II study of RG1415(erlotinib hydrochloride) for NSCLC patients with EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101085	Intervention
883	JPRN-JapicCTI-142569	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: Survival FU of JO25567 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142569	Intervention
884	JPRN-UMIN000025930	Clinical Research Center SUH. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Prospective study for usefulness of plasma DNA on prediction of third generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025930	Endpunkte
885	JPRN-UMIN000013806	Clinical Research Support Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A biomarker analysis of plasma and. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013806	Studienpopulation
886	JPRN-UMIN000024218	Clinical Research Support Center. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: A phase II study of Osimertinib for untreated CNS metastasis, EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer(LOGIK1603 / WJOG9116L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024218	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
887	JPRN-UMIN000016879	Clinical Research Support Center. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Mutation analyses of plasma and tumor DNA in EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016879	Studienpopulation
888	JPRN-UMIN000022553	Clinical Research Support Center. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: A phase II trial on efficacy and safety of osimertinib in elderly EGFR T790M-positive non-small-cell lung cancer patients who progressed during prior EGFR-TKI treatment or had recurrence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022553	Vergleichstherapie
889	JPRN-UMIN000025290	Clinical Research Support Center. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Observational biomarker study related to the resistance mechanism of 3rd generation EGFR-TKI (osimertinib)(LOGIK1607). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025290	Endpunkte
890	JPRN-UMIN000006252	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A randomized phase III trial of adjuvant gefitinib versus cisplatin and vinorelbine in completely resected (stage II-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with mutated EGFR (investigator-initiated multicenter clinical trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006252	Studienpopulation
891	JPRN-UMIN000022076	Clinical trial coordinating committee for WJOG. 2016 Nov 7 . WHO ICTRP: A phase II, open label, single arm study to assess the efficacy of AZD9291 in patients with locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer who are harboring T790M mutation detected by liquid biopsy and whose disease has progressed with previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy(WJOG8815L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022076	Vergleichstherapie
892	EUCTR2014-000370-19-DE	Clovis Oncology I. 2016 Jan 18 . WHO ICTRP: A Phase 2/3 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication CO-1686 compared to erlotinib in subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000370-19-DE	Studienpopulation
893	EUCTR2014-003437-26-GB	Clovis Oncology I. 2016 Nov 28 . WHO ICTRP: A Phase 3 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication Rociletinib compared to pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, or paclitaxel in subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003437-26-GB	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
894	EUCTR2013-005532-23-DE	Clovis Oncology I. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: A Phase 2 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the study medication CO-1686 in subjects with Previously Treated EGFR Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005532-23-DE	Intervention
895	EUCTR2011-005215-86-PL	Clovis Oncology I. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of CO-1686 in Patients with Previously Treated EGFR Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005215-86-PL	Studienpopulation
896	EUCTR2013-004371-12-BE	Daiichi Sankyo Development Limited. 2016 Aug 8 . WHO ICTRP: A study to investigate Patritumab in combination with Erlotinib in patients with lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004371-12-BE	Studienpopulation
897	EUCTR2010-021082-74-DE	DAIICHI SANKYO DEVELOPMENT LTD.. 2014 Jun 30 . WHO ICTRP: A Randomized Study comparing placebo and U3-1287 (AMG888) in combination with erlotinib in treatment of subjects with advanced non-small cell lung cancer who have progressed on at least one prior chemotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021082-74-DE	Studienpopulation
898	JPRN-UMIN000003645	Department of Comprehensive Cancer Therapy SUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of CDDP/Alimuta combined with bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer without harboring sensitive EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003645	Studienpopulation
899	JPRN-UMIN000016904	Department of Internal medicine sdHUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in chemo-naive patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring sensitive EGFR gene mutations(HSR1501). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016904	Studienpopulation
900	ChiCTR-OPC-16008567	Department of Oncology TSXHoCSU. 2016 Jun 13 . WHO ICTRP: A study of Low-dose Decitabine plus Crizotinib in EGFR-mutation-positive advanced non-small cell lung cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008567	Vergleichstherapie
901	JPRN-UMIN000013125	Department of Pulmonary Medicine SoMKUTJ. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A efficacy of maintenance intensification therapy by(Bevacizumab)/Pemetrexed/Carboplatin or Cisplatin after induction therapy by Erlotinib for EGFR mutation positive non -spuamous non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013125	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
902	ChiCTR-PPC-15006771	Department of Radiation Oncology CPGH. 2015 Aug 10 . WHO ICTRP: Clinical study of icotinib combined with radiotherapy in the treatment of EGFR mutation in stage III lung adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-PPC-15006771	Studienpopulation
903	JPRN-UMIN000012514	Department of Respiratory Medicine KUH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non- Small Cell Lung Cancer with brain metastasis and Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012514	Intervention
904	JPRN-UMIN000012515	Department of Respiratory Medicine KUH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: To evaluate the efficacy and safety of Erlotinib and Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer with brain metastasis who acquired resistance to prior EGFR-TKI treatment harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012515	Intervention
905	JPRN-UMIN000005556	Department of Respiratory Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I / II study for appropriate dose of Erlotinib in patients with lung adenocarcinoma having the sensitive mutation to epidermal growth factor receptor (EGFR) - tyrosine kinase inhibitor (TKI). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005556	Vergleichstherapie
906	JPRN-UMIN000014443	Department of Thoracic and Visceral Surgery. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. -Phase II study-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	Studienpopulation
907	JPRN-UMIN000013055	Department of Thoracic Oncology. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Erlotinib in non- or light-smoker patients with NSCLC harvoring wild type EGFR and wild type ALK. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013055	Studienpopulation
908	JPRN-UMIN000015414	Department of Thoracic Oncology. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
909	JPRN-UMIN000015467	Department of Thoracic Oncology. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib plus bevacizumab and inserted cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab as a 1st-line treatment for advanced non-squamous, non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015467	Studienpopulation
910	JPRN-UMIN000012725	Department of Thoracic Surgery TUH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of neoadjuvant erlotinib in patients with stage III-N2 non-small cell lung cancer with EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012725	Studienpopulation
911	JPRN-UMIN000003855	Departmnent of Thoracic Oncology. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, pemetrexed plus bevacizumab for EGFR mutation negative or unknown stage III/IV non-small-cell lung cancer (non-squamous cell lung cancer). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003855	Studienpopulation
912	ChiCTR-DOD-15005777	Dept Radiology CHS. 2015 Jan 13 . WHO ICTRP: Detecting EGFR mutation and assessing response to target therapy in non-small-cell lung cancer using CT perfusion and PET-CT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DOD-15005777	Studienpopulation
913	JPRN-UMIN000016837	Dept.of Respiratory Medicine KCH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Evaluation of Prognostic Impact of Serum Autoantibody in Patients with Metastatic Non-small-Cell Lung Cancer without EGFR activating mutation nor ALK fusion gene. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016837	Studienpopulation
914	JPRN-UMIN000014299	Dept.of Respiratory Medicine OPH. 2016 Aug 16 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with advanced stage of non-small cell lung cancer, undetectable epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations by PNA LNA PCR clamp method, but positive immuno-staining with anti-EGFR mutation-specific antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014299	Studienpopulation
915	JPRN-UMIN000016765	Division of Medical Oncology and Molecular Respirology FoMTU. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II Study of Vinorelbine + TS-1 in Patients with EGFR-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016765	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
916	JPRN-UMIN000015569	Division of Respiratory Medicine and Clinical Allergy FHUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A prospective observational study of temporal change in pulmonary function during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treatment in patients with non-small cell lung carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015569	Intervention
917	JPRN-UMIN000015552	Dokkyo Medical University. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	Intervention
918	ChiCTR-OPN-16008694	DONGGUAN PEOPLE'S HOSP. 2016 Jun 27 . WHO ICTRP: Clinical study of Apatinib Mesylate Tablets unite Docetaxel in the Second-line treatment of EGFR Wild-type Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-16008694	Studienpopulation
919	CTRI/2016/12/007575	Dr RL. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A study to evaluate a mutation test (A test performed on the tumor block) in lung cancer patients who are taking gefitinib medicine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/12/007575	Endpunkte
920	CTRI/2012/05/002665	Dr SR. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED STUDY TO OBSERVE AND EVALUATE THE INCIDENCE OF EGFR MUTATIONS IN ADULT INDIAN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/05/002665	Endpunkte
921	EUCTR2012-005476-33-DE	Eli Lilly and Company. 2014 Oct 7 . WHO ICTRP: A study, in which patients with late stage lung cancer and changes in a gene called EGFR, will be first treated for 8 weeks with the drug erlotinib and if they have clinical benfit will receive either a combination of an experimental drug called LY2875358 plus erlotinib or erlotinib alone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005476-33-DE	Intervention
922	ChiCTR-IIR-16007908	Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital. 2016 Feb 8 . WHO ICTRP: Zoledronate combinate with gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR activation mutation: a multicenter, randomised controlled, phase II trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16007908	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
923	JPRN-UMIN000010538	Executive committee. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Observational study of treatment of epidermal growth factor receptor activating mutation positive(EGFRm+)advanced or recurrent non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010538	Studientyp
924	JPRN-UMIN000011411	Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations TORANOMON HOSPITAL. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib monotherapy in EGFR mutation-negative lung adenocarcinoma excluded biomarkers against EGFR-TKI treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011411	Vergleichstherapie
925	JPRN-UMIN000002880	Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations TORANOMON HOSPITAL. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Prospective Phase ll trial of Erlotinib for Advanced Non Small Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002880	Studienpopulation
926	ChiCTR-TRC-11001327	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. 2015 Sep 28 . WHO ICTRP: Randomized Phase IV Trial of Molecular Analysis-Directed Individualized Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001327	Studienpopulation
927	JPRN-UMIN000024762	First department of medicine HUH. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: Assessment of surrogate signaling pathways after 1st/2nd and 3rd generation EGFR-TKI treatment in advanced non-small cell lung cancer with EGFR gene mutation -multicenter, prospective observational study-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024762	Vergleichstherapie
928	JPRN-UMIN000014710	Foundation for Biomedical Research and Innovation. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	Studienpopulation
929	JPRN-UMIN000005131	Foundation for Biomedical Research and Innovation. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Prospective study for correlation between disease progression and detection of T790M in plasma DNA using MBP-QP method in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005131	Studienpopulation
930	ChiCTR-TRC-10001620	Fujian TH. 2015 Oct 6 . WHO ICTRP: the prospective trial to evaluate the efficancy of individial treatment for advanced NSCLC patients with wild-type of the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor (EGFR). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-10001620	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
931	JPRN-UMIN000003215	Fujita Health Universty Hospital Division of Respirology and Allergology. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study for the efficacy and safety of Erlotinib for Patients previously treated Non-small cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003215	Studienpopulation
932	JPRN-UMIN000004561	Fukushima Medical University cc. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib for elderly patients previously treated non-small cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004561	Studienpopulation
933	JPRN-UMIN000004563	Fukushima Medical University cc. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib for patients previously treated non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004563	Studienpopulation
934	EUCTR2006-004945-40-GB	Genmab A. 2012 Mar 19 . WHO ICTRP: A Randomized, Open-label, Multi-center Trial Investigating Zalutumumab, a Human Monoclonal Anti-EGF receptor Antibody, in Combination with Chemo-Radiation in Stage IIIA-IIIB Non Small Cell Lung Cancer Patients - Zalutumumab in Combination with Chemo-Radiation in NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004945-40-GB	Studienpopulation
935	ChiCTR-IOR-14005679	Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. 2015 Jan 6 . WHO ICTRP: Multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of gefitinib plus 'Fuzheng Kang'ai' decoction versus gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-14005679	Studienpopulation
936	JPRN-UMIN000008398	Gunma UH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib for previously treated advanced or recurrent non-small-cell lung cancer with EGFR wild type and KRAS wild type. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008398	Studienpopulation
937	JPRN-UMIN000014820	Gunma University Graduate School of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	Studienpopulation
938	JPRN-UMIN000014981	Gunma University Graduate School of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC haboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
939	JPRN-UMIN000005873	Hamamatsu University School of Medicine FDoS. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I Study of Irinotecan and Erlotinib in Patients with Erlotinib Failure for EGFR Mutations Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005873	Intervention
940	JPRN-UMIN000003263	Hanshin Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Bevacizumab in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer harboring Mutations of EGFR after failing First-line EGFR-TKIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003263	Intervention
941	JPRN-UMIN000025261	HANSHIN Oncology Group. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: Multi-institutional retrospective observational study of effectiveness and safety of treatment with Nivolmab for advanced or recurrent non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025261	Vergleichstherapie
942	JPRN-UMIN000023710	HANSHIN. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: A multicenter, single arm phase 2 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023710	Vergleichstherapie
943	JPRN-UMIN000010709	Hanshin-Saga Collaborative Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II trial of gefitinib plus pemetrexed after the relapse to gefitinib in the patients with non-small-cell lung cancer harboring EGFR gene mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010709	Intervention
944	EUCTR2016-001335-12-GR	Hellenic Oncology Research Group. 2016 May 30 . WHO ICTRP: A phase II trial in patients with NSCLC with AZD9291 as >= second line treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001335-12-GR	Vergleichstherapie
945	JPRN-UMIN000016441	Hirosaki University Graduate School of Medicine. 2016 Nov 7 . WHO ICTRP: Dose-escalation Study of Afatinib in Elderly Patients with EGFR mutation for Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016441	Intervention
946	JPRN-UMIN000005491	Hiroshima ch. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: PhaseII study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005491	Studienpopulation
947	JPRN-C000000184	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib in untreated advanced non-small cell lung cancer with EGF receptor mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000184	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
948	JPRN-UMIN000005872	Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab followed by Bevacizumab and Erlotinib maintenance for Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutations. (HOT1101). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005872	Studienpopulation
949	JPRN-UMIN000002846	Hokkaido Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of pematrexed plus carboplatin in previously untreated non-small cell, non-squamous cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002846	Studienpopulation
950	JPRN-UMIN000017050	Hokkaido University Hospital Fdom. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutation -Multicenter study on the Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Afatinib-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017050	Studienpopulation
951	JPRN-UMIN000004207	Hokuriku Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study of Erlotinib monotherapy for patients with non-small cell lung cancer wihtout EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004207	Studienpopulation
952	ACTRN12614000486628	Hospital Peter MacCallum Cancer Centre. 2014 May 19 . WHO ICTRP: EVICT: The erlotinib and vemurafenib in combination trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000486628	Vergleichstherapie
953	EUCTR2015-003390-15-FR	IFCT. 2015 Dec 22 . WHO ICTRP: Study evaluating the combination of cetuximab with afatinib for patient with EGFR mutated lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003390-15-FR	Vergleichstherapie
954	EUCTR2009-013838-25-BE	ImClone LLC. 2014 Jan 27 . WHO ICTRP: Study of chemotherapy (Gemcitabine+cisplatin) with and without the new drug IMC-11F8 (Necitumumab) in patients with advanced lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013838-25-BE	Studienpopulation
955	EUCTR2009-012574-12-AT	ImClone LLC. 2016 Feb 1 . WHO ICTRP: Study of chemotherapy (Pemetrexed+cisplatin) with and without the new drug IMC-11F8 (Necitumumab) in patients with advanced lung cancer'. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012574-12-AT	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
956	CTRI/2010/091/001182	ImClone LLC. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Non Squamous Non-Small Cell Lung Cancer treatment with the Inhibitor of Epidermal growth factor receptor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001182	Studienpopulation
957	ISRCTN23406143	Imperial CL. 2016 Oct 17 . WHO ICTRP: The MAGENTA trial: The molecular biology of metastatic cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23406143	Endpunkte
958	ACTRN12610001073099	Individual Professor JZ. 2014 Jun 30 . WHO ICTRP: A Pilot Study of a Steroid Sulphatase Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610001073099	Intervention
959	JPRN-UMIN000016550	International University of Health and Welfare. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Untreated IIIB/IV period with the EGFR mutation in the gene, phase II study of Gefitinib and the pemetrexed / bevacizumab combination maintenance therapy after Gefitinib and the cisplatin / pemetrexed / bevacizumab combination induction therapy for non-squamous epithelium non-small cell lung cancer of the latter recurrence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016550	Studienpopulation
960	JPRN-C000000436	Investigators IVAN. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Iressa and vinorelbine/gemcitabine in chemo-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer screened for EGFR mutation status. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000436	Studienpopulation
961	JPRN-UMIN000006021	Iseikai H. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Trimodality therapy in EGFR mutation status negative patients with stage IV non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006021	Studienpopulation
962	JPRN-UMIN000011986	Itabashi central medical center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase 2 Study of the efficay and safty of erlotinib therapy for 3/4 stage EGFR gene mutation positive EGFR-TKI untreated non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011986	Studienpopulation
963	JPRN-UMIN000020242	Japan Clinical Oncology Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase III study comparing gefitinib and inserted cisplatin and pemetrexed with gefitinib as a first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR activating mutation (JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020242	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
964	ChiCTR-OOC-15006448	Jiaxing FH. 2015 Jun 1 . WHO ICTRP: Comparative Study in Serum proteome of EGFR-TKI Resistance in Patients with Advanced non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OOC-15006448	Intervention
965	JPRN-UMIN000008937	Juntendo University Graduate School of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: An exploratory study on efficacy and QOL of Pemetrexed plus Carboplatin followed by Pemetrexed in stage IIIB/IV or recurrent patients with non-squamous NSCLC without EGFR activating mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008937	Studienpopulation
966	JPRN-UMIN000001966	Juntendo University SoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Clinical study of a combined use of EGFR-TKI and autologous lymphocyte-activated killer cells (LAK) therapy for advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001966	Studienpopulation
967	JPRN-UMIN000016029	Juntendo University. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	Studienpopulation
968	JPRN-UMIN000003354	Kanagawa Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of carboplatin plus pemetrexed followed by gefitinib for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003354	Studienpopulation
969	JPRN-UMIN000004822	Kanagawa Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of first-line gefitinib for advanced and recurrent EGFR mutation positivenon-small cell lung cancerwith high-risk factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004822	Studienpopulation
970	JPRN-UMIN000003622	Kanagawa Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of nedaplatin plus irinotecan for stage III/IV and EGFR mutation negative non-small cell lung cancer with high-risk factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003622	Studienpopulation
971	JPRN-UMIN000003653	Kanagawa Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of S-1 plus amrubicin as the 2nd-line treatment for non-small cell lung cancer without EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003653	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
972	JPRN-UMIN000013202	Kansai Medical University Hirakata Hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phaseI/II study of Erlotinib/Carboplatin/Pemetrexed/Bevacizumab in chemotherapy-naive patients with EGFR mutation positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013202	Studienpopulation
973	JPRN-UMIN000005934	Kansai Medical University. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II Trial of Erlotinib Plus Bevacizumab for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005934	Studienpopulation
974	JPRN-UMIN000004807	KantoKoshinetsu lung cancer research group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I/II study of Gefitnib monotherapy as neo-adjuvant chemotherapy for cN2 lung adenocarcinoma with the EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004807	Vergleichstherapie
975	JPRN-UMIN000014065	Kinki-Chuo Chest Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	Studienpopulation
976	JPRN-UMIN000006518	Kitasato university hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib in advanced or recurrent EGFR mutation positive Non-small cell lung cancer patients who were previously treated with intrapleural therapy for malignant pleural effusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006518	Studienpopulation
977	JPRN-UMIN000002622	Kobe Lung Cancer Oncology Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Pemetrexed Monotherapy for Performance Status 2 Patients in Treatment of Non-Small and Non-Squamous Cell Lung Cancer Patients Without EGFR Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002622	Studienpopulation
978	JPRN-UMIN000016173	Kurashiki CH. 2016 Dec 5 . WHO ICTRP: A phase 2 trial of weekly nab-paclitaxel for advanced non-small cell lung cancer without EGFR mutation nor ALK fusion gene in salvage setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016173	Studienpopulation
979	JPRN-UMIN000025126	Kurume University School of Medicine. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: A biomarker analysis of Afatinib treatment in patients with relapse of EGFR-T790M mutation-positive advanced lung adenocarcinoma after 3rd generation EGFR-TKI treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025126	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
980	JPRN-UMIN000005917	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Feasibility study of Pemetrexed/Cisplatin/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles followed by Pemetrexed/Bevacizumab and EGFR-TKIs in alternating cycles as maintenance therapy for patients with stage IV EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005917	Studienpopulation
981	JPRN-UMIN000016444	Kyoto Thoracic Oncology Research Group (. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A phase 2 study of first line low dose afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutated epidermal growth factor receptor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016444	Studienpopulation
982	JPRN-UMIN000012292	Kyoto Thoracic Oncology Research Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Randomized Phase 2 trial of Individualized Monotherapy based on CYFRA-21-1 serum levels before treatment Versus Pemetrexed Monotherapy in Older Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer and wild-type EGFR tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012292	Studienpopulation
983	JPRN-JapicCTI-111523	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ARQ 197 Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib (ATTENTION). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111523	Studienpopulation
984	JPRN-JapicCTI-121808	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2016 Jun 20 . WHO ICTRP: Phase 2 study of ARQ 197 plus erlotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121808	Intervention
985	JPRN-UMIN000006457	Kyushu University. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutation who acquired resistance to prior gefitinib treatment (TAILORED-1 study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006457	Intervention
986	JPRN-UMIN000006459	Kyushu University. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of Erlotinib Plus Bevacizumab in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer not harboring EGFR mutation who failed to prior treatment (TAILORED-2 study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006459	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
987	EUCTR2014-004824-22-ES	Lilly SA. 2015 Aug 24 . WHO ICTRP: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004824-22-ES	Studienpopulation
988	JPRN-UMIN000013387	Lung Cancer Experts Network (LCEN). 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study comparing carboplatin plus pemetrexed followed by maintenance pemetrexed with pemetrexed in elderly patients with advanced epidermal growth factor receptor non-squamous non-small-cell lung cancer (LCEN1301). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013387	Studienpopulation
989	JPRN-UMIN000003270	Lung Oncology Group. 2016 Aug 16 . WHO ICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib therapy in recurrent or advanced non-small cell lung cancer patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003270	Studienpopulation
990	JPRN-UMIN000009602	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A randomized Phase II Study of Bevacizumab in Combination with Docetaxel or S-1 as second line therapy in wild-type EGFR Patients with Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. After failure to first line therapy, platinum doublet plus bevacizumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009602	Studienpopulation
991	JPRN-UMIN000011174	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer with EGFR sensitive mutations LOGIK1302-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011174	Studienpopulation
992	JPRN-UMIN000008027	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Multicenter phase II trial of continuous EGFR-TKIs for elderly patients with EGFR sensitive mutation who failed the first EGFR-TKIs treatment for advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008027	Studienpopulation
993	JPRN-UMIN000005086	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II trial of induction gefitinib followed by cisplatin and docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer with EGFR activating mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005086	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
994	JPRN-UMIN000007294	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: The analysis of significance of EGFR mutations in lung non-adeno and non small cell carcinoma; retrospective multicenter study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007294	Endpunkte
995	JPRN-UMIN000003523	Lung Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Vignette study for Treatment Selection in Patients with Non-small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations (LOGIK-0903). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003523	Studienpopulation
996	JPRN-UMIN000006976	Lung Oncology Group. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Randomized phase II trial evaluating epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) plus chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with previously treated EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006976	Studienpopulation
997	JPRN-UMIN000011126	Lung Oncology Group. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: A randomized Phase II study of Carboplatin + Pemetrexed followed by Pemetrexed versus Carboplatin+Pemetrexed followed by Erlotinib in patients with advanced Non-squamous and Non- Small Cell Lung Cancer without EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011126	Studienpopulation
998	JPRN-UMIN000024438	Lung Oncology Group. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: A Phase II, Open Label, Randomized Study of Osimertinib (TAgrisso) alone Versus Osimertinib plus Carboplatin/Pemetrexed for Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024438	Vergleichstherapie
999	JPRN-UMIN000014091	Makoto M. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Study of association between effect of afatinib for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating free DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014091	Intervention
1000	JPRN-UMIN000014092	Miyagi C. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Study of association between effect of first EGFR-TKI for EGFR-mutated non-small cell lung cancer and circulating tumor DNA detected with high sensitive analyses for EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014092	Studienpopulation
1001	JPRN-UMIN000016348	Miyagi Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: EGFR-mutation analysis of circulating tumor DNA with high sensitive methods and concordance to effect of EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016348	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1002	JPRN-UMIN000002783	Nagano lung cancer study meeting. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of gefitinib as first-line treatment for elderly patients with advanced lung adenocarcinoma who have active EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002783	Vergleichstherapie
1003	JPRN-UMIN000011467	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Evaluation of efficacy of erlotinib in patients with untreated, EGFR mutation positive, untreated-locally advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011467	Studienpopulation
1004	JPRN-UMIN000001849	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: phase II study of Erlotinib for non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001849	Studienpopulation
1005	JPRN-UMIN000001066	Nagasaki Thoracic Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: To evaluate the relationships between the serum concentration of EGFR-TKIs and the effects and toxicities of them. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001066	Studienpopulation
1006	JPRN-UMIN000005468	National center for global health and medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Efficacy of low-dose erlotinib as maintenance therapy in patients of lung adenocarcinoma with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005468	Vergleichstherapie
1007	JPRN-UMIN000023799	National Hospital Organization Disaster Medical Center. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: The clinical impact of using bicarbonate ion bath tablet on the management of dermatopathy due to EGFR-TKI in the patients with non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023799	Vergleichstherapie
1008	JPRN-UMIN000005503	National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: First-line trial of CBDCA + S-1 + Gefitinib for patients with advanced or reccurent NSCLC patients harboring activating mutation of the EGFR gene. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005503	Studienpopulation
1009	JPRN-UMIN000014181	National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1010	JPRN-UMIN000018392	National Hospital Organization Kyushu Medical Center Department of Respiratory Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) plus Minocycline against afatinib-induced diarrhea, mucositis oral and rash acneiform in patients with non-small cell lung cancer:Multicenter Phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018392	Intervention
1011	JPRN-UMIN000014477	National Hospital Organization Kyushu Medical Center DoRM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Feasibility study of pemetrexed / bevacizumab / erlotinib in chemotherapy naïve patients with non- small cell lung cancer harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014477	Studienpopulation
1012	JPRN-UMIN000006273	National Hospital Organization Kyushu Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase I study of pemetrexed and gefitinib in chemotherapy naive elderly patients with non- small cell lung cancer harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006273	Studienpopulation
1013	JPRN-UMIN000003274	National Hospital Organization. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II trial of gefitinib and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer patients harboring sensitive EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003274	Studienpopulation
1014	JPRN-C000000376	NEJ Gefitinib Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib with Carboplatin/Paclitaxel in Previously Untreated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000376	Studienpopulation
1015	JPRN-UMIN000004360	NHO Kinki-chuo Chest Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: a study for association between environmental tobacco smoke exposure and EGFR and KRAS mutations in never smokers with non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004360	Studienpopulation
1016	JPRN-UMIN000006532	Nihon University School of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Docetaxel with Bevacizumab for EGFR mutation negative previously treated non-squamous non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006532	Studienpopulation
1017	JPRN-UMIN000004686	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Carboplatin+Pemetrexed. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004686	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1018	JPRN-UMIN000012215	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Cisplatin+Pemetrexed. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012215	Intervention
1019	JPRN-UMIN000026019	Niigata Lung Cancer Treatment Group. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Observational study to investigate the execution rate of re-biopsy and the concordance rate for T790M mutation detection by the Cobas test between histological and cytological samples in EGFR-TKI-resistant patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026019	keine Daten verfügbar
1020	JPRN-UMIN000017877	Non Profit Organization North East Japan Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: First-line afatinib in patients aged 75 or older with advanced non-squamous non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations; non-randomized phase II trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017877	Intervention
1021	JPRN-UMIN000015612	North East Japan Study Group (. 2016 Dec 5 . WHO ICTRP: Relationship between ILD induced by EGFR-TKI and MUC4 genetic polymorphism in patients harboring EGFR mutations - NEJ022 Study, a case-control study within a cohort. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015612	Intervention
1022	JPRN-UMIN000015582	North East Japan Study Group (. 2016 Nov 7 . WHO ICTRP: Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	Intervention
1023	JPRN-UMIN000017069	North East Japan Study Group (. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Randomized phase III study comparing erlotinib plus bevacizumab to erlotinib alone in patients with previously untreated non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation (NEJ026). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017069	Studienpopulation
1024	JPRN-UMIN000025718	North East Japan Study Group (. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: An obsevational study of EGFR mutation status by circulating tumor DNA and tissue during the osimertinib treatment in poor PS patients with T790M positive advanced NSCLC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025718	Vergleichstherapie
1025	JPRN-UMIN000002795	North East Japan Study Group /The Tokyo. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with wild type EGFR(NEJ006/TCOG0903). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002795	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1026	JPRN-UMIN000008364	North East Japan Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Chemotherapy with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) or chemotherapy alone in elderly patients with advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR-TKI (NEJ017). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008364	Studienpopulation
1027	JPRN-UMIN000002789	North East Japan Study Group/The Tokyo. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Randomized phase II study of continuous gefitinib plus chemotherapy versus alternation of gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations (NEJ005/TCOG0902). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002789	Studienpopulation
1028	JPRN-UMIN000020688	North Japan Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of low-dose Afatinib maintenance therapy for patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020688	Studienpopulation
1029	JPRN-UMIN000001800	North Japan Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of irinotecan and tegafur gimeracil for NSCLC with EGFR mutation which resistant to EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001800	Intervention
1030	JPRN-UMIN000006340	North-East Japan Study Group. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Phase III study comparing gefitinib with gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation (NEJ009). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006340	Studienpopulation
1031	CTRI/2015/03/005648	Not ya. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A study for EGFR testing in lung cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/03/005648	Studienpopulation
1032	EUCTR2015-001241-84-ES	Novartis Farmac├®utica SA. 2015 Aug 31 . WHO ICTRP: Study of safety and efficacy of INC280 alone, and in combination with erlotinib, compared to chemotherapy, in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation and cMET amplification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001241-84-ES	Studienpopulation
1033	EUCTR2014-003850-15-AT	Novartis Pharma Services. 2017 Feb 20 . WHO ICTRP: Clinical study of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003850-15-AT	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1034	EUCTR2014-000726-37-DE	Novartis Pharma Services. 2017 Feb 6 . WHO ICTRP: Study of safety and efficacy of EGF816 in combination with INC280 in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000726-37-DE	Intervention
1035	JPRN-UMIN000015949	NPO Thoracic Oncology Research Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Prospective, Multi-center Phase II Trial on the Efficacy and Safety of Low-dose Erlotinib Monotherapy for Frail Patients with EGFR Mutation-positive, Non-small Cell Lung Cancer(TORG1425). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015949	Studienpopulation
1036	JPRN-UMIN000015944	Okayama Lung Cancer Study Group (. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation:phaseI study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	Studienpopulation
1037	JPRN-UMIN000004296	Okayama Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II trial of gefitinib in combination with bevacizumab as first line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004296	Studienpopulation
1038	JPRN-UMIN000002095	Okayama Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of cisplatin, docetaxel, and irinotecan, followed by gefitinib, gemcitabine and vinorelbine for patients with non-small-cell lung cancer harboring active EGFR gene mutations (OLCSG0704). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002095	Studienpopulation
1039	JPRN-UMIN000001509	Okayama Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for relapsed patients with non-small-cell lung cancer who do not possess any active EGFR gene mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001509	Studienpopulation
1040	JPRN-UMIN000009345	Okayama Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II Trial of Carboplatin plus S-1 for Previously Untreated Elderly Patients with Advanced Non-small-cell lung cancer with Wild Type Epidermal Growth Factor Receptor (OLCSG1202). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009345	Studienpopulation
1041	JPRN-C000000408	Okayama University Cancer and Thoracic Surgery. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Gefitnib monotherapy in patients with post-operative recurrent non-small-cell lung cancer with the EGFR mutation: a Phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000408	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1042	JPRN-UMIN000015568	Okayama University Hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients haboring sensitive EGFR mutation without T790M. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	Intervention
1043	JPRN-UMIN000013502	Osaka city General Hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib as first line chemotherapy in patients with lung adenocarcinoma with brain metastasis and EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013502	Studienpopulation
1044	JPRN-UMIN000004703	Osaka City University. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Plasma and cerebrospinal fluid concentrations treated with daily dose and high dose weekly erlotinib in non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastases. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004703	Studienpopulation
1045	JPRN-UMIN000011472	OSAKA LCSG. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for elderly patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, 75 years-old or older, and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1303). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011472	Studienpopulation
1046	JPRN-UMIN000011473	OSAKA LCSG. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of erlotinib monotherapy for patients with untreated advanced non-small cell lung cancer, poor performance status and positive EGFR mutation status (OSAKA-LCSG1304). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011473	Studienpopulation
1047	JPRN-UMIN000003712	Osaka Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and EGFR-TKI in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer After Failing EGFR-TKIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003712	Intervention
1048	JPRN-UMIN000003808	Osaka Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II Study of Pemetrexed and Gefitinib in Chemotherapy Naive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mutations of EGFR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003808	Studienpopulation
1049	JPRN-UMIN000015834	Osaka Lung Cancer Study Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1050	JPRN-UMIN000020781	Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: The oral administration of amino acids cystine and theanine for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020781	Vergleichstherapie
1051	JPRN-UMIN000006762	Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Detection of EGFR and K-ras gene mutations in serum of non-small cell lung cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006762	Studienpopulation
1052	JPRN-UMIN000012536	Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic diseases. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I study of Erlotinib with Cisplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab for chemotherapy naive advanced non-squamous non small cell lung cancer harboring EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012536	Studienpopulation
1053	JPRN-UMIN000005181	Osaka Univ.Hospital Respiratory Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase I/II study of Irinotecan and Erlotinib in patients for EGFR mutation negative previously treated non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005181	Studienpopulation
1054	JPRN-UMIN000023853	Osaka University GsoMRmAaRD. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Exploratory study of immunologic factors in re-biopsy specimen, peritumoral bronchoalveolar lavage fluid (BALF), and the peripheral blood for predicting response to the third generation epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) Osimertinib on non-small cell lung cancer patients with resistance to the first generation or the second generation EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023853	Vergleichstherapie
1055	EUCTR2006-005905-79-GB	OSI Pharmaceuticals I. 2012 Mar 19 . WHO ICTRP: A Phase 2 Randomized Study of Tarceva┬« (erlotinib) as a Single Agent or Intercalated with Combination Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who have Tumors with EGFR Protein Overexpression and/or Increased EGFR Gene Copy Numbers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005905-79-GB	Studienpopulation
1056	EUCTR2005-001747-29-BE	OSI Pharmaceuticals LLC. 2015 Aug 17 . WHO ICTRP: A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Single-agent Tarceva┬« (erlotinib) Following Complete Tumor Resection and with or without Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma who have EGFR-positive Tumors - RADIANT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001747-29-BE	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1057	EUCTR2013-002049-13-FI	Oulu University Hospital. 2013 Dec 16 . WHO ICTRP: Erlotinib treatment beyound progression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002049-13-FI	Studienpopulation
1058	CTRI/2012/04/002589	Pfizer I. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Clinical and Epidemiological Study of EGFR Mutation and EML4-ALK. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002589	Endpunkte
1059	JPRN-UMIN000023248	PHRF. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Investigation on the usefulness of liquid biopsy for tumor-derived circulating DNA in patients with EGFR-mutant NSCLC during and after treatment with EGFR-TKIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023248	Studienpopulation
1060	JPRN-UMIN000005058	Respiratory Center AMUH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of S-1 chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring no EGFR gene mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005058	Studienpopulation
1061	JPRN-UMIN000009603	Respiratory Center SUNYH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study evaluating Erlotinib/Bevacizumab therapy as a second line therapy for advanced relapsed EGFR mutation positive non-squamous NSCLC patients who received first line combination therapy including platinum and Bevacizumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009603	Studienpopulation
1062	JPRN-UMIN000025624	Respiratory Center.Asahikawa Medical University Hospital. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Phase II study of EGFR-TKI in elderly patients with lung cancer harboring EGFR gene mutation in liquid biopsy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025624	Vergleichstherapie
1063	JPRN-UMIN000002453	Respiratory Medicine KUH. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: 2nd-line Tarceva+ALIMTA for EGFR mutation negative non-small, non-squamous lung cancer (TALIMTA STUDY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002453	Studienpopulation
1064	JPRN-UMIN000024476	Respiratory Medicine KUH. 2016 Nov 7 . WHO ICTRP: Resistant mechanisms to afatinib in non-small cell lung cancer with EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024476	Vergleichstherapie
1065	EUCTR2010-022509-17-PT	Roche Farmac├¬utica Qu├¡mica L. 2013 Mar 11 . WHO ICTRP: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva┬«) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor. - MuTAR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022509-17-PT	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1066	EUCTR2011-002168-26-HU	Roche Mg. 2015 Mar 9 . WHO ICTRP: A Study of first-line Tarceva treatment in Patients with Advanced lung Adenocarcinoma with EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002168-26-HU	Studienpopulation
1067	EUCTR2010-023869-21-FI	Roche O. 2013 Dec 23 . WHO ICTRP: A study of erlotinib (Tarceva┬«) treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lunf cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023869-21-FI	Studienpopulation
1068	CTRI/2013/10/004077	Roche Products India Pvt Ltd. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Epidemiological Study to Evaluate the Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)Mutation Status in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004077	Endpunkte
1069	EUCTR2010-021120-96-GB	Roche Products Limited. 2014 Jun 30 . WHO ICTRP: A study to assess the incidence in the UK of a change in a protein found in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer which has advanced or spread, and to investigate the quality of life of these patients when they receive treatment with erlotinib (Tarceva┬«) alone as a first treatment for this stage of their disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021120-96-GB	Studienpopulation
1070	EUCTR2010-023892-24-IT	ROCHE. 2012 Mar 19 . WHO ICTRP: Phase II, open-label study of erlotinib (Tarceva) treatment In patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer who present activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR) - TRIGGER. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023892-24-IT	Studienpopulation
1071	JPRN-UMIN000020370	Saitama Lung Cancer Research Group. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Phase 2 trial of the efficacy and safety of Afatinib for EGFR-TKI untreated EGFR gene mutation-Positive Elderly advanced or recurrent non-small cell lung Cancer. (APEC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020370	Studienpopulation
1072	JPRN-UMIN000017750	Saitama Medical University International Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study to prove the validity of Hange-shashin-to for diarrhea by Afatinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017750	Intervention
1073	JPRN-UMIN000010525	Second Division DoIMHUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010525	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1074	JPRN-UMIN000010526	Second Division DoIMHUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer without epidermal growth factor receptor mutations: A phase 2 trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010526	Studienpopulation
1075	JPRN-UMIN000010935	Second Division DoIMHUSoM. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: The combination therapy of pemetrexed and continued EGFR-TKIs beyond disease progression to first-line EGFR-TKIs treatments in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: a phase 2 trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010935	Intervention
1076	EUCTR2012-004977-23-ES	SFJ LungCancer L. 2013 Jul 15 . WHO ICTRP: A study of dacomitinib versus gefitinib in patients with Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004977-23-ES	Studienpopulation
1077	ChiCTR-IIR-16007769	Shandong Province Cancer Research Institute. 2016 Jan 18 . WHO ICTRP: Randomized phase III trial of icotinib combined with thoracic radiotherapy vs. icotinib alone in treatment of advanced NSCLC patients with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16007769	Studienpopulation
1078	ChiCTR-TRC-14004680	Shanghai CH. 2014 Jun 29 . WHO ICTRP: Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment of patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: a randomised controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004680	Studienpopulation
1079	ChiCTR-DCD-15006040	Shanghai PH. 2015 Mar 9 . WHO ICTRP: Monitoring of circulating tumor cell (CTC) in the peripheral blood of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DCD-15006040	Studienpopulation
1080	ChiCTR-OCH-13003507	Shanghai Pulmonary Hospital TU. 2016 Mar 14 . WHO ICTRP: Study on prevalence of HER-2 and HER-4 mutations in patients with lung adenocarcinoma harbboring wild-type EGFR in China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OCH-13003507	Studienpopulation
1081	ChiCTR-DDD-16009853	Shanghai Pulmonary Hospital TUSoM. 2016 Nov 21 . WHO ICTRP: Saliva-based EGFR mutation detection in non small cell lung cancer patients using EFIRM Technology. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-16009853	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1082	ChiCTR-IOR-16009623	Shanghai Pulmonary Hosptial TUSoM. 2016 Oct 31 . WHO ICTRP: Adjuvant targeted therapy in stage I MPA Lung Cancer with EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IOR-16009623	Studienpopulation
1083	ChiCTR-INR-16010262	Shaoxing PH. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Icotinib concurrent thoracic radiotherapy treat for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with an activating EGFR gene mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INR-16010262	Vergleichstherapie
1084	JPRN-UMIN000021160	Shimane University Faculty of Medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A pharmacokinetics study of edoxaban in non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation combined with venous thromboembolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021160	Endpunkte
1085	JPRN-UMIN000012056	Shimane university hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients with non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012056	Studienpopulation
1086	JPRN-UMIN000018233	Shimane university hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase 2 study of Nab-Paclitaxel for patients with previously treated EGFR wild-type non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018233	Studienpopulation
1087	JPRN-UMIN000016507	Shizuoka Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib plus bevacizumab in patients with performance status 2 to 3 and EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016507	Intervention
1088	JPRN-UMIN000021860	Shizuoka Cancer Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Exploratory study on detecting EGFR mutation including T790M with blood samples. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021860	Vergleichstherapie
1089	JPRN-UMIN000022252	Shizuoka Cancer Center. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Phase II study of low-dose afatinib for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation (based on TDM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022252	Vergleichstherapie
1090	JPRN-UMIN000002861	Shizuoka General Hospital Respiratory center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib for patients with pretreated non-small cell lung cancer with brain metastasis and sensitive EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002861	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1091	CTRI/2016/08/007149	Tata Memorial Centre. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A study to compare survival with Oral TKI against Oral TKI and intravenous chemotherapy in advanced lung cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/08/007149	Studienpopulation
1092	CTRI/2014/08/004846	Tata MH. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: A study to compare Skin toxicity with Erlotinib Vs Gefitinib in Lung cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004846	Studienpopulation
1093	JPRN-UMIN000015830	Teikyo university school of medicine. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Circulating tumor cells for EGFR-TKI resistance in NSCLC patients; prospective, multicenter study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015830	Studienpopulation
1094	ChiCTR-DDD-16009542	th People's Hospital SJTUSoM. 2016 Oct 24 . WHO ICTRP: Clinical application of dynamic monitoring EGFR acquired resistance mutations in circulating tumor cells (CTCs) of patients with non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-16009542	Vergleichstherapie
1095	ChiCTR-TRC-14004885	The First affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2014 Oct 13 . WHO ICTRP: Intercalated combination of chemotherapy and icotinib followed by icotinib maintenance compared with chemotherapy followed by icotinib maintenance in EGFR mutant patients with advanced Non-Small-Cell. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004885	Studienpopulation
1096	ChiCTR-OPC-16009894	The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2016 Nov 21 . WHO ICTRP: Exploratory clinical study of apatinib mesylate tablets in the treatment of EGFR negative patients with non squamous non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16009894	Studienpopulation
1097	JPRN-UMIN000018150	The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Examination of having T790M or not after the EGFR-TKI tolerance in the EGFR gene variation-positive progress non-small-cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018150	Endpunkte
1098	JPRN-UMIN000007765	The Japan-Multinational Trial Organization(. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A randomized phase II trial of docetaxelor pemetrexed with or without gefitinib in elderly advanced non-small cell lung cancer patients harboring activating EGFR mutation after failure of the therapy as first-line treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007765	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1099	JPRN-UMIN000001738	Thoracic Medical Oncology NCC. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib therapy inserted by chemotherapy as first line treatment for advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001738	Studienpopulation
1100	JPRN-UMIN000003422	Thoracic Oncology Research Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of erlotinib/S-1 combination therapy in patients with recurrent or advanced non-small lung cancer who do not possess active EGFR mutation.(TORG0913). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003422	Studienpopulation
1101	JPRN-UMIN000003313	Thoracic Oncology Research Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Multicenter Phase II study of erlotinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003313	Studienpopulation
1102	JPRN-UMIN000013316	Thoracic Oncology Research Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Randomized phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard care +/- continuous gefitinib treatment beyond progression in patients with advanced NSCLC after 1st line treatment with gefitinib(TORG1019). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013316	Intervention
1103	JPRN-UMIN000010582	Thoracic Oncology Research Group. 2016 Sep 12 . WHO ICTRP: Multicenter phase II study of amrubicin plus erlotinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010582	Studienpopulation
1104	JPRN-UMIN000022431	Thoracic Oncology Research Group. 2017 Jan 31 . WHO ICTRP: Single-arm phase II study of aggressive local therapy in combination with systemic chemotherapy for stageIV non-small cell carcinoma not harboring EGFR mutation and ALK fusion gene with oligometastases. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022431	Studienpopulation
1105	JPRN-UMIN000010681	Thoracic Oncology Tesearch Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Multicenter randomized phase II study of cisplatin+pemetrexed+bevacizmab followed by maintenance pemetrexied with or without bevacizmab in patients chemoterapy-naive advanced non-squamous non-small cell lung cancer with wild type EGFR(TORG1321). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010681	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1106	ChiCTR-TRC-12002466	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2015 Oct 27 . WHO ICTRP: A prospective, open-labelled, randomized, multicenter phase II study to evaluate efficacy and safety of Erlotinib vs NP chemotherapy as adjuvant therapy in post radical operation IIIA NSCLC patients with EGFR 19 or 21 exon mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-12002466	Studienpopulation
1107	JPRN-UMIN000008033	Toho University Omori Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II study of Erlotinib plus Pemetrexed for Non Small Cell Lung Cancer with T790M negative previously treated with EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008033	Intervention
1108	JPRN-UMIN000005991	Toho University Omori Medical Center. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A Phase II study of Pemetrexed plus Carboplatin Plus Bevacizumab followed by maintenance Pemetrexed in patients with previously untreated stage III/IV or non-squamous non-small-cell and lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005991	Studienpopulation
1109	JPRN-UMIN000016391	Tohoku University Hospital. 2016 Aug 16 . WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib combined with carboplatin/pemetrexed for elderly patients with EGFR mutated advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016391	Studienpopulation
1110	JPRN-UMIN000007817	Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Exploratory study of detection of mutated EGFR from plasma of patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR-TKI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007817	Intervention
1111	ChiCTR-RNC-13003350	Tongji University Shanghai Pulmonary Hospital. 2016 Feb 23 . WHO ICTRP: Quantitative detection of EGFR mutation in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) receiving EGFR-TKI therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-RNC-13003350	Studienpopulation
1112	ISRCTN38344105	University of Birmingham. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: National┬álung┬ámatrix:┬ámulti-drug phase┬áII┬átrial┬áin┬ánon-small cell (NSC)┬álung┬ácancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38344105	Studienpopulation
1113	JPRN-UMIN000009870	University of Occupational and Environmental Health. 2017 Feb 27 . WHO ICTRP: Second line of Avastin and Docetaxel beyond PD by CDDP/PEM/Ava+Ava/PEM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009870	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1114	NTR3792	VU University Medical Center. 2014 Jul 21 . WHO ICTRP: Iressa RE-challenge in advanced NSCLC EGFR mutated patients who responded to an EGFR-TKI used as first-line or previous treatment - NVALT 16. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3792	Intervention
1115	NTR5203	VU University Medical Center. 2015 Aug 10 . WHO ICTRP: A study of radioactive afatinib, [18F]afatinib, in lung cancer patients, to evaluate its uptake in tumors and its predictive value to identify patients who will respond to afatinib therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5203	Intervention
1116	NTR3362	VU University Medical Center. 2016 May 3 . WHO ICTRP: Gefitinib and fulvestrant in patients with advanced, EGFR mutated NSCLC pretreated with EGFR TKI's. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3362	Intervention
1117	NTR3603	VU University Medical Center. 2016 May 3 . WHO ICTRP: Hoog-gedoseerde, pulsatiele erlotinib na progressie op standaard dosering erlotinib bij EGFR-gemuteerde NSCLC patienten. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3603	Intervention
1118	JPRN-UMIN000024256	Wakayama medical university. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Examination of mechanism and the skin physiology change regarding the anti-inflammation action of minocycline in the skin disorders of the epithelium growth factor receptor inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024256	Endpunkte
1119	ChiCTR-ONC-09000355	West China Hospital SU. 2015 Sep 14 . WHO ICTRP: Endostatin in combination with docetaxel for patients with NSCLC who resistant to the prior EGFR-TKI agent treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-09000355	Intervention
1120	JPRN-UMIN000008366	West Japan Oncology Group. 2016 Aug 16 . WHO ICTRP: A phase II study of gefitinib with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable, stage III Non-Small Cell Lung Cancer harboring EGFR mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008366	Studienpopulation
1121	JPRN-UMIN000015847	West Japan Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A phase II, biomarker study using digital PCR method in EGFR mutated, advanced lung adenocarcinoma patients treated with afatinib. WJOG8114LTR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015847	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1122	JPRN-UMIN000004194	West Japan Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: A randomized phase III study of continuous maintenance Bevacizumab with or without Pemetrexed after induction therapy of Carboplatin, Pemetrexed, and Bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer whose EGFR mutation status is not active (other than Exon 19 deletion or Exon 21 point mutation) or is not known. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004194	Studienpopulation
1123	JPRN-UMIN000015461	West Japan Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Feasibility study on detecting EGFR T790M mutation in cell free DNA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015461	Intervention
1124	JPRN-C000000151	West Japan Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: Phase II study of gefitinib in patients with EGFR mutation positive-advanced non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000151	Studienpopulation
1125	JPRN-UMIN000000539	West Japan Oncology Group. 2016 Jul 21 . WHO ICTRP: PhaseIII study of gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer with EGFR mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000539	Studienpopulation
1126	JPRN-C000000126	West Japan Oncology Group. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Immunohistochemical analysis of EGFR, HER2 and their phosphorylated status, and Insulin-like growth factor-1 receptor in tumor tissues obtained from non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000126	Studienpopulation
1127	JPRN-UMIN000021133	West Japan Oncology Group. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: A randomized phase II study comparing nivolumab with the combination of carboplatin and pemetrexed for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutants non-squamous non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitor from causes other than T790M.(WJOG8515L). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021133	Studienpopulation
1128	JPRN-UMIN000022077	West Japan Oncology Group. 2017 Jan 9 . WHO ICTRP: Observational study on detecting EGFR T790M mutation with multiple modalities in cell free DNA from advanced non small cell lung cancer patients (WJOG8815LPS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022077	Vergleichstherapie
1129	JPRN-UMIN000024198	Yokohama city university. 2016 Oct 10 . WHO ICTRP: Frequency of T790M Mutation on Circulating Tumor DNA in EGFR-mutated NSCLC Patients With acquired resistance to irreversible EGFR-TKI :a prospective observational study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024198	Studienpopulation

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
*PharmNet.Bund**			
Keine zusätzlichen Studien in diesem Register identifiziert.			
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register*: Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund*: Bescheiddatum Bundesoberbehörde			

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 4-120 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 4-120 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-120 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AURA3-Studie (D5160C00003)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	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. Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten der erworbenen TKI-Resistenzmutation T790M inhibiert. Die AURA3-Studie (D5160C00003) ist eine unverblindete, randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie an Patienten mit NSCLC. Sie untersucht die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Osimertinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten T790M-mutationspositiven NSCLC, die unter vorheriger Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Krankheitsprogression erfahren haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) **Verblindung**: offen **Studienhorizon**t: ereignisgesteuert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Design: parallel, aktivkontrolliert **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (22.12.2014):** • Nach Krankheitsprogression können Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Wash-out-Phase: 14 Tage **Amendment 2 (06.05.2015):** • Die geplante Fallzahl wurde von 610 auf 410 reduziert, um das Cross-Over im Chemotherapie-Arm zu berücksichtigen. Da die Studie ursprünglich für das Gesamtüberleben gepowert war und dessen Interpretierbarkeit durch das Cross-Over erschwert wurde, wurde die Studie durch die Reduktion der geplanten Fallzahl nun auf den primären Endpunkt, progressionsfreies Überleben, gepowert. Die Power dafür betrug nun 90% statt 95% • Einführung einer chinesischen Extensions-Kohorte, um eine adäquate Teilnahme der Patienten gemäß Anforderungen der chinesischen Aufsichtsbehörde sicherzustellen • Patienten können eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Carboplatin plus Pemetrexed oder Cisplatin plus Pemetrexed) oder eine Pemetrexed-Monotherapie über Progression hinaus erhalten, sofern sie davon profitieren **Amendment 3 (21.03.2016):** • 90% Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums wurde basierend auf den Ergebnissen der AURA- und AURA2-Studie auf 80% Power geändert • Für das Gesamtüberleben wurde ein zusätzlicher DCO etwa 4 Monate nach der Primäranalyse des PFS festgelegt, um die Datenreife zu maximieren. Zusätzlich wurde für multiples Testen adjustiert • QLQ-LC13: MID wurde von ≥5 auf ≥10 geändert, um die Analyse konsistent zu dem Fragebogen QLQ-C30 durchzuführen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Schriftliche Patienteneinwilligung 2. ≥18 Jahre; Patienten aus Japan ≥20 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 4. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC; Patienten nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet 5. Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter vorheriger Erstlinien-EGFR-TKI-Therapie (d.h. für fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC), keine weiteren Therapien erlaubt 6. Nicht-squamöses NSCLC (Eignung zur Behandlung mit platinbasierte Pemetrexed-Kombinationschemotherapie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR-TKI-Sensitivität assoziiert ist (inkl. G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q) 8. Im Zentrallabor bestätigter T790M-Mutationsstatus, untersucht an einer Biopsie, die bei Progression nach einer Erstlinientherapie mit einem EGFR-TKI durchgeführt wurde 9. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebens-erwartung zwölf Wochen 10. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte Läsion, die mittels CT oder MRT präzise ausmessbar und für wiederholte Messungen entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien geeignete ist (zur Baseline ≥10mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥15mm im Kurzachsendurchmesser). Falls nur eine messbare Läsion existiert, kann sie als Zielläsion verwendet werden, wenn sie nicht vorbestrahlt war und die Messung zur Baseline mindestens 14 Tage nach dem Screening durchgeführt wurde 11. Frauen sollten adäquate Verhütungsmethoden anwenden, sollten nicht Stillen und ein negativer Schwangerschaftstest muss vor Therapiebeginn vorliegen bzw. ein Nachweis, dass die Frau nicht gebärfähig ist. Eines der folgenden Kriterien muss zutreffen: o Postmenopausal definiert als >50 Jahre und amenorrhoisch seit mindestens zwölf Monaten nach Ab-setzen exogener Hormonbehandlungen o Frauen <50 Jahre, wenn sie amenorrhoisch seit mindestens zwölf Monaten nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen sind und LH und FSH im post-menopausalen Bereich liegen o Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur 12. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z.B. Kondomen 13. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen **Ausschlusskriterien:** 1. Behandlung mit: o Mehr als eine NSCLC-Vorbehandlung o EGFR-TKI (z.B. Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) im Zeitraum von 8 Tagen oder der 5-fachen Halbwertzeit (abhängig davon, welcher der längere Zeitraum ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation o Jede Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung o Vorangegangene Behandlung mit Osimertinib oder einem EGFR-TKI der dritten Generation o Vorangegangene Behandlung mit einer Chemotherapie (neo-adjuvant oder adjuvant) innerhalb von sechs Monaten seit Beginn der ersten EGFR-TKI-Behandlung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen nach Randomisierung o Strahlentherapie bei mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitfeld-Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen nach Randomisierung o Einnahme von Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen, die CYP3A4 hemmen oder induzieren o Therapie mit einer Prüfsubstanz innerhalb deren 5-fachen Halbwertzeit 2. Bestehende Toxizität > Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 (Ausnahme Alopezie Grad 2) bei Behandlungsbeginn 3. Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch, stabil und nicht mit Steroiden innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung behandelt 4. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die nach Meinung des Prüfarztes eine Studienteilnahme unmöglich macht oder die Compliance gefährden würden, oder aktive Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV). Untersuchung auf chronische Erkrankungen dagegen nicht erforderlich 5. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das Prüfpräparat zu schlucken oder vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine adäquate Aufnahme von Osimertinib ausschließen 6. Kardiale Kriterien • Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) >470ms berechnet aus drei EKG • Jegliche klinisch auffällige Herzrhythmus-, Überleitungs- oder Morphologiestörungen im Ruhe-EKG (z.B. vollständiger Linksschenkelblock, Herzblock Grad 3 oder Grad 2, PR Intervall >250ms) • Jegliche Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder arrhythmischen Ereignisses (z.B. Herzversagen, Hyperkaliämie, kongenitalem QT-Syndrom oder unerklärlicher plötzlicher Tod erstgradiger Verwandter im Alter <40 Jahre oder Begleitmedikationen, die für eine QT-Intervall-Verlängerung bekannt sind) erhöhen 7. Anamnese einer vorangegangenen interstitiellen Lungenerkrankung, medikamenteninduzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung 8. Inadäquate Organ- und Knochenmarksfunktion wie folgt: • Absolute Neutrophilenzahl <1,5x10^9/l • Thrombozyten <100x10^9/l • Hämoglobin <90g/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Alaninaminotransferase >2,5x des oberen Normwertbereichs (ULN; Upper Limit of Normal) oder >5xULN bei Lebermetastasen • Aspartataminotransferase >2,5xULN oder >5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen • Gesamtbilirubin >1,5xULN oder >3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen • Kreatinin >1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault); Nachweis der Kreatinin-Clearance nur erforderlich, wenn Kreatinin >1,5xULN 9. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern (oder strukturverwandten Substanzen), Carboplatin, Cisplatin, Pemetrexed oder jegliche Hilfsstoffe dieser Arzneimittel 10. Stillende Frauen 11. Männer und Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die keine effektive Kontrazeptionsmethode verwenden, bzw. Frauen, die schwanger sind oder stillen oder vor Studieneinschluss einen positiven Schwangerschaftstest (im Urin oder Serum) hatten 12. Kontraindikation für Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin (z.B. überwiegend Plattenepithelhistologie) 13. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie 14. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen: 15. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation 16. Nicht-leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen nach Probennahme
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	126 Studienzentren in 18 Ländern: Australien (4), China (17), Deutschland (6), Frankreich (5), Hong Kong (5), Italien (5), Japan (18), Kanada (4), Mexiko (2), Niederlande (3), Russland (5), Schweden (3), Spanien (6), Südkorea (13), Taiwan (10), UK (9), Ungarn (1), USA (10)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**A: Osimertinib** Osimertinib (p.o.) 80mg täglich. Ein Behandlungszyklus wird als Zeitraum von 21 Tagen definiert. **B: Chemotherapie** An Tag 1 eines Behandlungszyklus: Pemetrexed 500mg/m^2 KOF und Cisplatin 75mg/m^2 KOF oder Pemetrexed 500mg/m^2 KOF und Carboplatin AUC 5 Ein Behandlungszyklus wird als Zeitraum von 21 Tagen definiert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	**Primäres Zielkriterium**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit Osimertinib abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt **Sekundäre Zielkriterien** • Objektive Ansprechrate (ORR): Prozentualer Anteil von Patienten mit partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) (d.h. Best Objective Response (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1) • Dauer des Ansprechens (DoR): Zeit ab dem ersten dokumentierten und bestätigten Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Das Ende des Ansprechens sollte mit dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder Tod übereinstimmen • Krankheitskontrollrate (DCR): Prozentualer Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder einem stabilen Erkrankungszustand (SD) über einen Zeitraum von ≥6 Wochen • Tumorverkleinerung: Absolute und prozentuale Veränderung der Tumorgröße (RECIST-basiert) seit Studienbeginn. Die Tumorgröße stellt die Summe des längsten Durchmessers (SLD) dar • Gesamtüberleben (OS): Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Tumor- und Therapie-assoziierte Symptomatik: Skalen des EORTC QLQ-LC13 und des EORTC QLQ-C30 Fragebogens • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens • Pharmakokinetik von Osimertinib und dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550) nach Verabreichung mehrerer oraler Dosen **Explorative Zielkriterien** • Zeit bis zum zweiten Progress (PFS2): Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien) oder Tod aus jeglichen Gründen nach der ersten dokumentierten Krankheitsprogression, die zur Erhebung von PFS erhoben wurde • Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST): Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der ersten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum Tod • Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (TSST): Zeit ab Randomisierung bis zum Beginn der zweiten Folgetherapie nach Abbruch der randomisierten Behandlung oder bis zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tod • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Dimensionen und VAS des EQ-5D Fragebogens **Sicherheit und Verträglichkeit** • Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0.3 oder neuere Version) erfolgte **Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte** • Erhebung des Tumorstatus (für Ansprechen, Krankheitsprogress) mittels CT oder MRT ab Baseline alle sechs Wochen bis zur Krankheitsprogression. Beurteilung des Ansprechens anhand RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie ein BICR • Für OS liegen keine besonderen Erhebungsmethoden vor • Erfassung tumor- und therapie-assoziierter Symptome mittels EORTC QLQ-LC13 zuerst wöchentlich, dann alle drei Wochen, sowie HRQoL und Symptome mittels EORTC QLQ-C30 ab Baseline alle sechs Wochen bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung im Vergleich zu Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt eingestuft: <u>QLQ-LC13</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mindestens zehn Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (≤-10 Punkte), „verschlechtert“ (≥+10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. <u>QLQ-C30</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mindestens zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen sowie der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustandes wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤-10 Punkte), „verschlechtert“ (≥+10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder bis zum Tod. Ferner wurde für jede Skala/jedes Symptom die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als prozentualer Anteil von Patienten, die an zwei im Mindestabstand von 18 Tagen aufeinander folgenden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf das jeweilige Symptom eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zeigten • Erfassung Unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Jedes Unerwünschte Ereignis, welches nicht ausgestanden war, wurde vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarzt solange wie medizinisch angezeigt, überwacht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Fallzahlen** • 80% Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums beim Vorliegen von 221 Progressionsereignissen (Überlegenheit) • 2-seitiges 5%-Signifikanzlevel bei der Annahme einer Hazard Ratio von 0,67 • Annahme: 410 Patienten erforderlich
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Primär-Analyse** Die Primär-Analyse für PFS war geplant, wenn etwa 221 Progression-Ereignisse vorlagen **Interim-Analysen** Es wurden drei Analysen des OS geplant: • Datenschnitt der ersten Analyse für OS circa vier Monate nach Datenschnitt der Primäranalyse • Zweite Analyse für OS, wenn eine Datenreife von etwa 50% (ca. 205 Todesfälle) vorliegt • Zusätzliche optionale Analyse für OS, wenn eine Datenreife von etwa 70% (ca. 287 Todesfälle) vorliegt **Studienabbruch** Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt: • Entscheidung des Patienten • Unerwünschtes Ereignis • Schwangerschaft • Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll • Behandlung wurde zu Unrecht begonnen • Objektive Krankheitsprogression oder es liegt kein klinischer Nutzen mehr für den Patienten vor • Lost-to-Follow-up
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nutzung eines Interactive Web Response Systems (IWRS) oder Interactive Voice Response Systems (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	**Geheimhaltung der Behandlungsfolge/ Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer durch ein Interactive Web Response System oder Interactive Voice Response System

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) <u>Probanden</u> Unverblindet b) <u>Behandler</u> Unverblindet c) <u>Ermittler der Zielgrößen</u> Unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** • Full Analysis-Set (FAS), definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden. Patienten in China, die nach der globalen Rekrutierungsphase randomisiert wurden, sind nicht im FAS enthalten • Safety Analysis-Set (SAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen • PK Analysis-Set, definiert als Patienten des FAS mit Behandlung mit Osimertinib, für die mindestens eine messbare PK-Konzentration zum relevanten Datum, Zeitpunkt und mit der relevanten Dosierung (inkl. Daten über mind. zwei vorangehende Tage) vorliegt • China Analysis-Set, definiert als Summe der Patienten, die vor und nach der globalen Rekrutierungsphase in China rekrutiert und randomisiert wurden. **Primäres Zielkriterium** • PFS o Analyse auf Basis der FAS-Population o Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch) o Schätzung des Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) durch U und V Statistik o Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve PFS wurde weiterhin durch Sensitivitätsanalysen ausgewertet: o Sensitivitätsanalyse um den Ascertainment Bias zu adressieren: Vergleich der HR aus dem Prüfarzt-Review und dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zentralen BICR o Sensitivitätsanalyse um den Evaluation-Time Bias zu adressieren: Wahl eines weiteren Analysezeitpunktes o Sensitivitätsanalyse um den Attrition Bias zu adressieren: Wahl eines anderen Zensierungsverfahrens **Sekundäre Zielkriterien** • ORR o Analyse auf Basis der FAS-Population o Deskriptiver Vergleich zwischen den Armen durch ein logistisches Regressions-Modell, stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch) mit Odds Ratio (OR), zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert basierend auf einer Chi-Quadrat-verteilten Teststatistik • DoR o Analyse auf Basis der FAS-Population o Schätzung der Expected DoR (EDoR) (Produkte aus dem Anteil der Patienten mit Ansprechen und der durchschnittlichen DoR) o Vergleich zwischen den Armen anhand des Verhältnisses zwischen den eDoR durch Lognormalverteilung o Analyse stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch) o Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve • DCR o Analyse auf Basis der FAS-Population o Deskriptiver Vergleich zwischen den Armen stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch) mit OR, zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert • Tumorverkleinerung o Analyse auf Basis der FAS-Population o Vergleich zwischen den Armen durch Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Kovariate Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch); mit LSmean, 95%-KI und p-Wert • Gesamtüberleben o Analyse auf Basis der FAS-Population o Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch) o Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch U und V Statistik o Grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve • Symptomatik und HRQoL o Vergleich der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch); Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI durch U und V Statistik o Vergleich der Symptomverbesserungsrate zwischen den Armen durch ein logistisches Regressions-Modell, stratifiziert nach Ethnie (Asiatisch vs. Nicht-Asiatisch)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit OR, zugehörigem 95%-KI und 2-seitigem p-Wert o Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) zur Schätzung der durchschnittlichen Veränderung der Symptom-Scores zur Baseline
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** PFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert: • Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter beim Screening (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre) • Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R) • Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate) • Hirnmetastasen bei Studienbeginn • Raucherstatus (niemals vs. immer/derzeitig/ehemalig) Der Behandlungseffekt wurde in jeder Subgruppe durch ein Cox-Model untersucht (adjustiert für Behandlung, Faktor/Subgruppe und Behandlung-Faktor-Interaktionsterm). Schätzung des HR mit zugehörigem 95%-KI.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Osimertinib: n = 279 Chemotherapie: n = 140 b) Osimertinib: n = 279 Chemotherapie: n = 136 c) Osimertinib: n = 279 Chemotherapie: n = 140
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Erster Datenschnitt (15.04.2016)** <u>A: Osimertinib</u> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0 • Behandlungsabbruch: n = 113 o Progression: n = 77 o Unerwünschtes Ereignis: n = 18 o Patientenentscheidung: n = 9 o Andere Gründe: n = 8 o Protokollverletzer: n = 1 <u>B: Chemotherapie</u> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 4 • Behandlungsabbruch: n = 120 o Progression: n = 83

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Unerwünschtes Ereignis: n = 15 o Max. erreichte Anzahl an CT-Zyklen: n = 10 o Patientenentscheidung: n = 9 o Andere Gründe: n = 3 **Zweiter Datenschnitt (02.09.2016)** • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 0 • Behandlungsabbruch: n = 153 o Progression: n = 107 o Unerwünschtes Ereignis: n = 20 o Andere Gründe: n = 14 o Patientenentscheidung: n = 11 o Protokollverletzer: n = 1 <u>B: Chemotherapie</u> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 4 • Behandlungsabbruch: n = 131 o Progression: n = 92 o Unerwünschtes Ereignis: n = 16 o Max. erreichte Anzahl an CT-Zyklen: n = 10 o Patientenentscheidung: n = 10 o Andere Gründe: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 20.08.2014 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 28.10.2015 Nachbeobachtung: DCO2 am 02.09.2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die AURA3-Studie wurde noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Abbildung 4-20: Patientenfluss der AURA3-Studie; DCO1: 15.04.2016

Abbildung 4-21: Patientenfluss der AURA3-Studie; DCO2: 02.09.2016

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA-Studie (D5160C00001, Phase-II Extensionsteil) nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	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. Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten der erworbenen TKI-Resistenzmutation T790M inhibiert. 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. Die AURA-Studie besteht insgesamt aus drei Teilen: • Phase-I-Dosiseskalationsteil • Phase-I-Dosisexpansionsteil • Phase-II-Extensionsteil Die nachfolgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf den Phase-II-Extensionsteil (AURAex-Studie), da dieser der Nutzenbewertung zugrunde liegt. In dieser Studie werden etwa 175 Patienten rekrutiert, welche eine Krankheitsprogression während einer EGFR TKI-Behandlung infolge einer T790M-Mutation tragen.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise),	**<u>Einschlusskriterien:</u>** 1. Schriftliche Patienteneinwilligung 2. ≥18 Jahre; Patienten aus Japan ≥20 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 4. Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienorganisation (Setting)]	vorherigen EGFR-TKI Therapie mit z.B. Gefitinib oder Erlotinib (nicht zutreffend für: Erstlinien Expansionskohorte) Weitere Therapie sind erlaubt. Bei allen Patienten muss vor Studieneinschluss unter der letzten Behandlung eine radiologisch gesicherte Krankheitsprogression vorliegen. 5. Für Patienten muss eines der folgenden Kriterien zutreffen: • Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR TKI Sensitivität assoziiert ist (inklusive G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q) • Klinisches Ansprechen unter einer vorherigen EGFR TKI-Therapie (gemäß Jackman Kriterien) und im weiteren Therapieverlauf Entwicklung einer objektiv bestätigten Progression (RECIST oder WHO) 6. Vor Studieneinschluss Untersuchung des T790M-Mutationsstatus im Zentrallabor; bestätigter T790M-Mutationsstatus (positiv oder negativ), untersucht an einer Biopsie, die bei Progression nach der zuletzt gegeben Therapie durchgeführt wurde (unabhängig ob dies eine TKI-Therapie oder Chemotherapie war) 7. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebenserwartung zwölf Wochen 8. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien geeignete Läsion (zur Baseline ≥10mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥15mm im Kurzachsendurchmesser). 9. Für prä-menopausale Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest (im Urin- oder Serum) vor Therapiebeginn vorliegen, es müssen adäquate Verhütungsmethoden angewendet werden. Stillen ist nicht erlaubt. Für post-menopausale Frauen muss eines der nachfolgenden Kriterien zutreffen • Postmenopause definiert als Alter von >50 Jahre, die nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhoisch sind. • Frauen <50 Jahre, wenn sie nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhoisch sind und mit LH und FSH im post-menopausalen Bereich. • Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur. 10. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z.B. Kondomen 11. Zustimmung japanischer Patienten zur Hospitalisierung beginnend mit der ersten Dosierung bis zum ersten Tag des zweiten Behandlungszyklus 12. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Behandlung mit: • EGFR TKI (z.B. Erlotinib, Gefitinib) im Zeitraum von 8 Tagen oder der 5-fachen Halbwertzeit (abhängig davon, welches der längere Zeitraum ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Jede zytotoxische Chemotherapie, Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • AZD9291 in der vorliegenden Studie (bereits in der Studie erfolgte Dosierung) • Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Palliative Strahlentherapie innerhalb einer Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation Ausnahme: Patienten, die eine Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitfeld-Strahlentherapie erhalten, die 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein muss • Einnahme von CYP2C8- oder CYP3A4-hemmenden Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen 2. Bestehende Toxizität > Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 infolge einer vorherigen Therapie, mit der Ausnahme von Alopezie und einer platintherapie-bedingten Neuropathie Grad 2 3. Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch und stabil und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung nicht mit Steroiden behandelt 4. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die es dem Patienten unmöglich machen, an der Studie teilzunehmen oder die Compliance gefährden würden, oder aktive Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV) 5. -Kardiale Kriterien • Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) >470 ms berechnet aus 3 EKG • Jegliches klinisch auffälliges Ruheelektrokardiogramm, PR Interval >250 ms • Jeglicher Risikofaktor, der zu einer QTc Verlängerung führen kann 6. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung 7. Inadäquate Organ- und Knochenmark-Funktion wie folgt: • Absolute Neutrophilenzahl <$1{,}5 \times 10^9$/l • Thrombozyten <100×10^9/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hämoglobin <90 g/l • Alaninaminotransferase >2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper Limit of Normal) oder >5xULN bei Lebermetastasen • Aspartataminotransferase >2,5xULN oder >5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen • Gesamtbilirubin >1,5xULN oder >3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen • Kreatinin >1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault) 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. 9. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern oder gegenüber strukturverwandten Substanzen 10. Stillende Frauen 11. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie 12. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen: 13. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation 14. Nicht-leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probennahme **Studienzentren:** 46 Zentren aus 10 Ländern: USA, Japan, Süd Korea, Australien, Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, Taiwan, UK
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Alle Studienteilnehmer:** Osimertinib (p.o.) 80 mg täglich. Ein Behandlungszyklus wird als Zeitraum von 21 Tagen definiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit nachgewiesener T790M-Resistenzmuation und einer Krankheitsprogression während oder nach vorhergehender Therapie mit einem EGFR-TKI
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primäre Endpunkte:** • Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit (Objektive Ansprechrate; ORR) der oralen Gabe von AZD9291 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC und Tumorprogression nach einer vorhergehenden Therapie mit einem EGFR TKI **Sekundäre Endpunkte:** • Pharmakokinetik von AZD9291 und dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550) nach Verabreichung mehrerer oraler Dosen • Erhalt weiterer Daten zur antitumoralen Aktivität von AZD9291 mittels Bestimmung der Dauer des Ansprechens (DoR), der Krankheitskontrollrate (DCR), der Tumorverkleinerung (TS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), Version 1.1, sowie Gesamtüberleben (OS) • Untersuchung der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und ausgewählten Endpunkten zur Wirksamkeit, Pharmakodynamik und/oder Sicherheit • Nachweis einer biologischen Modulation pharmakodynamischer Marker bei EGFR- und T790M-mutationspositiven Tumoren, bei selektierten klinischen Dosierungen. **Explorative Endpunkte:** • Sammlung und Lagerung von Plasma für potentielle explorative Untersuchungen von Biomarkern im Blut, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten • Sammlung und Lagerung von DNA für zukünftige exploratorische Untersuchungen von Genen/genetischen Variationen, die Auswirkungen haben könnten auf die Pharmakokinetik (PK) oder das Ansprechen (d.h. Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf die Behandlung mit AZD9291 und/oder das Risiko, an Krebs zu erkranken • Sammlung und Lagerung von diagnostischen Tumorproben und frischem Tumorbiopsiematerial für potentielle zukünftige explorative Untersuchungen von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen können (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) • Erhebung von Patient Reported Outcomes (PRO) Daten zur Untersuchung der krankheitsbezogenen Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität • Explorative Bestimmung des Zusammenhangs zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetik und ausgewählter Endpunkte (ggf. auch PRO und Biomarkern im Blut), sofern sinnvoll • Interviewbasierte Erfassung von selbst-wahrgenommener Nebenwirkungen und deren Bedeutung auch in Relation zur Behandlung • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und seiner Metabolite in der Zerebrospinalflüssigkeit • Sammlung und Lagerung von Zerebrospinalflüssigkeit zur Untersuchung von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) **<u>Definitionen der im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</u>** • <u>Definitionen von patientenrelevanten Endpunkten</u> o *ORR (primärer Endpunkt):* Prozentualer Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) (d.h. Best Objective Response (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Einschätzung eines Blinded Independent Central Reviews (BICR) auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1) o *DCR (sekundärer Endpunkt):* Prozentualer Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder einem stabilen Erkrankungszustand (SD) o *PFS (sekundärer Endpunkt):* Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (RECIST-basiert) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit AZD9291 abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. o *OS (sekundärer Endpunkt):* Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache o *Tumor- und Therapie-assoziierte Symptomatik (explorativer Endpunkt):* Skalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens o *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL):* Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens o *Sicherheit und Verträglichkeit:* Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0.3 oder neuere Version) • <u>Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte</u> o Erhebung des Tumorstatus (für ORR, DCR und PFS) mittels CT oder MRT ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression. Beurteilung des Ansprechens anhand Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie ein BICR o Für OS liegen keine besonderen Erhebungsmethoden vor. o Erfassung Tumor- und Therapie-assoziierter Symptome mittels EORTC QLQ-LC13, sowie HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch. Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung der Symptomatik oder der HRQoL im Vergleich zu Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt eingestuft: <u>QLQ-LC13</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als fünf Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (≤-5 Punkte), „verschlechtert“ (≥+5 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. <u>QLQ-C30</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤-10 Punkte), „verschlechtert“ (≥+10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Hinsichtlich der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustandes wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤+10 Punkte), „verschlechtert“ (≥-10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder bis zum Tod. Ferner wurde für jede Skala/jedes Symptom die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als prozentualer Anteil von Patienten, die an zwei im Mindestabstand von 18 Tagen aufeinander folgenden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf das jeweilige Symptom eine klinisch relevante Verbesserung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im Vergleich zu Baseline zeigten. o Erfassung Unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Jedes Unerwünschte Ereignis, welches nicht ausgestanden war, wurde vom Prüfarzt solange wie medizinisch angezeigt, überwacht.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	• <u>Fallzahlen</u> o N=175 Patienten in der gesamten Studienpopulation o N=50 Patienten mit alleiniger EGFR TKI-Vorbehandlung (Zweitlinie) o N=125 Patienten mit EGFR TKI- und mindestens einer weiteren Krebstherapie (Drittlinie und höhere Linien) o Eine Studienpopulation von 175 Patienten ermöglichte es, ORR mit einer Genauigkeit von ±8% angeben zu können. Die Genauigkeit innerhalb der Zweitlinienkohorte lag bei ±13% (N=50) und innerhalb der Kohorte mit Patienten in höheren Therapielinien bei ±9% (N=125). • <u>Interim-Analysen</u> Eine formale Interim-Analyse war nicht geplant. Etwa drei und acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten erfolgte ein Datenschnitt. Die finale Analyse der Endpunkte ist für 12-24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant. • <u>Abbruchkriterien</u> o Freie Entscheidung des Patienten zu jeder Zeit o Unerwünschte Ereignisse o Schwangerschaft o Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) o Bestätigte Krankheitsprogression o Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzungen für die Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllen
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten vor.
9	Verblindung	*Open Label* Studie: keine Verblindung der Prüfsubstanz
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**<u>Analysepopulationen</u>** • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. • Evaluable for Response Analysis Set, definiert als alle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und die bei Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR einen gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumor hatten. **<u>Patientenrelevante Endpunkte</u>** • *ORR* ORR nach Einschätzung des BICR unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set. Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt und die Analyse auf Basis der FAS-Population durch das BICR wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson Folgende Subgruppenanalysen waren für ORR a priori gemäß Statistischem Analyseplan definiert: o Ethnie (Asian vs. Non-Asian) o Geschlecht o Alter bei Screening (<65 vs. ≥65) o Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del. vs. L858R) o Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate) o Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) o Raucherstatus (Niemals geraucht vs. jemals geraucht) o Letzte Behandlung EGFR TKI (ja vs. nein) o Zeitpunkt der letzten EGFR TKI-Behandlung (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor Studienbeginn) o Patienten mit nachweisbarer T790M-Mutation im Plasma, sofern Daten verfügbar (ja vs. nein) • *DCR* Die Analyse der DCR erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis Set durch das BICR. Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson • *PFS* Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population durch das BICR. Die Analyse durch auf Basis der FAS-Population durch den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Gesamtanzahl der Ereignisse, das mediane PFS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve inkl. des 95%-Konfidenzintervalls) und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 3, 6, 12 und 18 Monaten progressionsfrei waren, wurden zusammenfassend dargestellt • *OS* Die Analyse von OS erfolgte auf Basis der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet, sobald eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (>20) eingetreten waren. Die Gesamtanzahl der Todesfälle, das mediane OS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve) und der prozentuale Anteil von Patienten, die nach 6, 12 und 18 Monaten am Leben waren, wurden zusammenfassend dargestellt. • *Symptomatik und HRQoL* Für alle Skalen und Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30/LC13 wurde je Erhebungszeitpunkt der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung im Vergleich zu Baseline, sowie die Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline je Erhebungszeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung) zusammenfassend dargestellt. Sofern ausreichende Daten vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten (Teilpopulation der FAS), die einen Baseline-Score von ≤90 (QLQ-C30) oder ≤95 (QLQ-LC13) aufwiesen. Für alle Skalen und Items beider Fragebögen wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Rate der Patienten mit einer Verbesserung unter Verwendung der Newcombe-Wilson-Methode berechnet. Der Zähler basierte auf den Patienten (Teilpopulation der FAS) die einen Baseline-Score von ≥10 (QLQ-C30) oder ≥5 (QLQ-LC13) aufwiesen. • *UE* Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der FAS-Population. Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt. Patienten, die innerhalb eines SOC oder PT mehrere UE erlitten, wurden nur einmal gezählt. Für die Auswertung der UE-Schweregrade wurde das jeweils schwerste UE innerhalb eines SOC oder PT berücksichtigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 14.05.2014 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 21.10.2014

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika)	

Parameter	Gesamt N=201	Zweitlinie N=61	≥Drittlinie N=140
Alter in Jahren			
MW±SD	61,4±10,58	62,6±10,24	60,9±10,73
Median [Min., Max.]	62 [37, 89]	61 [45, 89]	63 [37, 84]
Altersgruppe in Jahren, n (%)			
<50	30 (14,9)	5 (8,2)	25 (17,9)
≥50 bis <65	86 (42,8)	29 (47,5)	57 (40,7)
≥65 bis <75	64 (31,8)	18 (29,5)	46 (32,9)
≥75	21 (10,4)	9 (14,9)	12 (8,6)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	68 (33,8)	20 (32,8)	48 (34,3)
Weiblich	133 (66,2)	41 (67,2)	92 (65,7)
Rauchstatus, n (%)			
Nie geraucht	160 (76,2)	52 (76,5)	108 (76,1)
Ehemaliger Raucher	48 (22,9)	16 (23,5)	32 (22,5)
Aktiver Raucher	2 (1,0)	0	2 (1,4)
Ethnie, n (%)			
Weiß	76 (38,2)	24 (40,7)	52 (37,1)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Asiatisch	114 (57,3)	32 (54,2)	82 (58,6)
Andere	4 (2,0)	1 (1,7)	3 (2,1)
Unbekannt	4 (2,0)	2 (3,4)	2 (1,4)
Abstammung, n (%)			
Hispanisch oder Latino	16 (8,0)	3 (4,9)	13 (9,3)
Afroamerikanisch	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)	45 (22,4)	17 (27,9)	28 (20,0)
Chinesisch	30 (14,9)	11 (18,0)	19 (13,6)
Japanisch	35 (17,4)	3 (4,9)	32 (22,9)
Andere	74 (36,8)	27 (44,3)	47 (33,6)
EGFR-Mutationen, n (%)			
T790M	197 (98,0)	59 (96,7)	138 (98,6)
Exon 19 Del.	142 (70,6)	44 (72,1)	98 (70,0)
L858R	51 (25,4)	16 (26,2)	35 (25,0)
G719X	4 (2,0)	1 (1,6)	3 (2,1)
S768I	3 (1,5)	0	3 (2,1)
Exon 20 Ins.	2 (1,0)	1 (1,6)	1 (0,7)
Krankheitsstadium, n (%)			
Metastasierend	197 (98,0)	59 (96,7)	138 (98,6)
Nur lokal fort-geschritten	4 (2,0)	2 (3,3)	2 (1,4)
Histologischer Typus, n (%)			
Adenokarzinom (NOS)	171 (85,1)	54 (88,5)	117 (83,6)
Azinär	11 (5,5)	3 (4,9)	8 (5,7)
Pappilär	10 (5,0)	2 (3,3)	8 (5,7)
Bronchioalveolär	3 (1,5)	1 (1,6)	2 (1,4)
Adenosquamös	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Andere	5 (2,5)	1 (1,6)	4 (2,9)
WHO Performance Status, n (%)			
0	68 (33,8)	25 (41,0)	43 (30,7)
1	132 (65,7)	36 (59,0)	96 (68,6)
2	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Hirnmetastasen, n (%)			
ja	74 (36,8)	14 (23,0)	60 (42,9)
Anzahl vorheriger Therapien, n (%)			
1	61 (30,3)	61 (100)	0
2	49 (24,4)	0	49 (35,0)
3	33 (16,4)	0	33 (23,6)
4	22 (10,9)	0	22 (15,7)
5	14 (7,0)	0	14 (10,0)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation			
		>5	22 (10,9)	0	22 (15,7)
		Strahlentherapie, n (%)			
		ja	103 (51,2)	29 (39,3)	79 (46,4)
		Arten vorheriger systemischer Therapien, n (%)			
		EGFR TKI	201 (100)	61 (100)	140 (100)
		Platinbasiert	122 (60,7)	0	122 (87,1)
		Kombination mit Bevacizumab	25 (12,4)	0	25 (17,9)
		Andere	55 (27,4)	0	55 (39,3)
		EGFR TKI, n (%)			
		Gefitinib	117 (58,2)	32 (52,5)	85 (60,7)
		Erlotinib	116 (57,7)	28 (45,9)	88 (62,9)
		Afatinib	36 (17,9)	0	36 (25,7)
		Afatinib und Cetuximab	4 (2,0)	0	4 (2,9)
		Dacomitinib	4 (2,0)	1 (1,6)	3 (2,1)
		Andere	5 (2,5)	0	5 (3,6)
		Zeitpunkt der letzten TKI-Behandlung vor Einschluss, n (%)			
		<30 Tage	105 (52,2)	44 (72,1)	61 (43,6)
		≥30 Tage	54 (26,9)	17 (27,9)	37 (26,4)
		Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung, n (%)			
		<6 Monate	43 (21,4)	0	43 (30,7)
		≥6 Monate	158 (78,6)	61 (100)	97 (69,3)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	In Bezug auf demografische, sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Patientenkohorten gleich.			

a: Nach TREND 2004
b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 07.09.2015), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (68, 70, 73)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 4-22: Patientenfluss der AURAex-Studie
DCO: 01.05.2015

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik der AURA2-Studie (D5160C00002) nach TREND

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	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. Osimertinib ist ein oraler, irreversibler und potenter TKI, der den EGFR sowohl bei Vorliegen aktivierender EGFR-Mutationen als auch nach Auftreten der erworbenen TKI-Resistenzmutation T790M inhibiert. Die AURA2-Studie (D5160C00002), eine offene, einarmige Phase-II-Studie, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositiven NSCLC, die unter vorheriger Behandlung mit einem EGFR TKI aufgrund einer erworbenen T790M-Mutation eine Krankheitsprogression erfahren haben. Die AURA2-Studie besteht aus zwei Patienten-Kohorten: • Zweitlinientherapie-Kohorte: Chemotherapie-naive Patienten mit einer Progression nach einer Erstlinientherapie mit einem EGFR TKI • ≥Drittlinientherapie-Kohorte: Patienten mit einer Progression nach einer Therapie mit einem EGFR TKI und platinhaltigen Kombinationschemotherapie
	Methoden	
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**<u>Einschlusskriterien:</u>** 2. Schriftliche Patienteneinwilligung 3. Männlich oder weiblich; ≥18 Jahre; Patienten aus Japan ≥20 Jahre 4. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 5. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, für die eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Frage kommt. 6. Radiologische Dokumentation der Krankheitsprogression o Nach einer Erstlinientherapie mit einem EGFR TKI oder o Nach einer Therapie mit einem EGFR TKI- und platin-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		haltigen Kombinationschemotherapie. Weitere Therapien sind erlaubt. Bei allen Patienten muss vor Studieneinschluss unter der letzten Behandlung eine radiologisch gesicherte Krankheitsprogression vorliegen. 7. Bestätigte EGFR-Mutation, welche mit einer EGFR TKI Sensitivität assoziiert ist (inklusive G719X, Exon 19 Deletion, L858R, L861Q) 8. Vor Studieneinschluss Untersuchung des T790M-Mutationsstatus im Zentrallabor; bestätigter T790M-Mutationsstatus (positiv oder negativ), untersucht an einer Biopsie, die bei Progression nach der zuletzt gegeben Therapie durchgeführt wurde 9. WHO Performance Status 0 oder 1 ohne Verschlechterung innerhalb der letzten zwei Wochen; minimale Lebenserwartung zwölf Wochen 10. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, im Screening nicht biopsierte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen entsprechend der RECIST 1.1 Kriterien geeignete Läsion (zur Baseline ≥10mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥15mm im Kurzachsendurchmesser). 11. Für prä-menopausale Frauen muss ein negativer Schwangerschaftstest (im Urin- oder Serum) vor Therapiebeginn vorliegen, es müssen adäquate Verhütungsmethoden angewendet werden. Stillen ist nicht erlaubt. Für post-menopausale Frauen muss eines der nachfolgenden Kriterien zutreffen • Postmenopause definiert als Alter von >50 Jahre, die nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhoisch sind. • Frauen <50 Jahre, wenn sie nach Absetzen exogener Hormonbehandlungen seit mindestens zwölf Monaten amenorrhoisch sind und mit LH und FSH im post-menopausalen Bereich. • Dokumentierte irreversible chirurgische Sterilisation durch Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder bilaterale Salpingektomie, nicht aber Tubenligatur. 12. Zustimmung männlicher Patienten zur Anwendung von Barrierekontrazeptionsmethoden, z. B. Kondomen 13. Einwilligung der Patienten für optionale genetische Untersuchungen **<u>Ausschlusskriterien:</u>** 1. Mitwirkung an der Planung und/oder Durchführung der Studie. 2. Behandlung mit: • EGFR TKI (z.B. Erlotinib, Gefitinib) im Zeitraum von 8 Tagen oder der 5-fachen Halbwertzeit (abhängig davon, welches der längere Zeitraum ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation • Jede zytotoxische Chemotherapie, Therapie mit einer Prüfsubstanz oder andere Krebsbehandlungen innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorherige Behandlung mit AZD9291 oder einem anderen EGFR TKI der dritten Generation (z.B. Co-1686) • Größere Operation (außer vaskulärer Port) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Palliative Strahlentherapie innerhalb einer Woche vor der ersten Gabe der Studienmedikation • Ausnahme: Patienten, die eine Strahlentherapie von mehr als 30% des Knochenmarks oder Weitfeld-Strahlentherapie erhalten, die 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein muss • Einnahme von CYP2C8- oder CYP3A4-hemmenden Medikamenten oder pflanzlichen Ergänzungsstoffen 3. Bestehende Toxizität > Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 infolge einer vorherigen Therapie, mit der Ausnahme von Alopezie und einer platintherapie bedingten Neuropathie Grad 2 4. Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen, es sei denn asymptomatisch und stabil und innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung nicht mit Steroiden behandelt 5. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung, inklusive unkontrollierter Hypertonie und aktiver Blutungsneigung, die es dem Patienten unmöglich machen, an der Studie teilzunehmen oder die Compliance gefährden würden, oder aktive Infektion (inklusive Hepatitis B, Hepatitis C und HIV) 6. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit zum Schlucken der Studienmedikation oder vorangegangene schwere Darmresektion, die eine ausreichende Absorption von Osimertinib verhindern würde. 7. Kardiale Kriterien • Mittleres QT-Intervall korrigiert nach Herzfrequenz (QTc) >470 ms berechnet aus 3 EKG • Jegliches klinisch auffälliges Ruheelektrokardiogramm, PR Interval >250 ms • Jeglicher Risikofaktor, der zu einer QTc Verlängerung führen kann 8. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung 9. Inadäquate Organ- und Knochenmark-Funktion wie folgt: • Absolute Neutrophilenzahl <1,5x10^9/l • Thrombozyten <100x10^9/l • Hämoglobin <90 g/l • Alaninaminotransferase >2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper imit of Normal) oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		>5xULN bei Lebermetastasen • Aspartataminotransferase >2,5xULNoder >5xULN bei vorhandenen Lebermetastasen • Gesamtbilirubin >1,5xULN oder >3xULN bei Morbus Gilbert oder Lebermetastasen • Kreatinin >1,5xULN bei einer Kreatinin-Clearance von <50 ml/min (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault) 10. Bekannte Hypersensibilität gegenüber aktiven oder inaktiven Osimertinib-Wirkstoffträgern oder gegenüber strukturverwandten Substanzen 11. Stillende Frauen 12. Gemäß ärztlicher Einschätzung erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die Vorgaben des Studienprotokolls nicht einhält Zusätzliche Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit optionalen genetischen Zusatzuntersuchungen: 13. Vorangegangene allogene Knochenmarkstransplantation 14. Nicht-leukozytendepletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probennahme **Studienzentren:** 44 Zentren aus 8 Ländern: Kanada, Hong Kong, Italien, Japan, Süd Korea, Spanien, Taiwan, USA
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Alle Studienteilnehmer:** Osimertinib (p.o.) 80 mg täglich. Eine Zykluslänge wurde als 21-Tage-Zeitraum definiert.
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit nachgewiesener T790M-Resistenzmutation und einer Krankheitsprogression während oder nach vorhergehender Therapie mit einem EGFR TKI
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primäre Endpunkte:** • Wirksamkeit gemessen an dem Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) **Sekundäre Endpunkte:** • Erhalt weiterer Daten zur Wirksamkeit von AZD9291 mittels Bestimmung der Dauer des Ansprechens (DoR), der Krankheitskontrollrate (DCR), der Tumorverkleinerung (TS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS), sowie Gesamtüberleben (OS) • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit • Untersuchung des Effektes von AZD9291 auf das QT-Intervall (korrigiert um die Herzschlagfrequenz; QTc) nach oraler Einnahme von Patienten mit NSCLC • Untersuchung des Effektes von AZD9291 auf krankheits-assoziierte Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dessen Metaboliten (AZ13575104 und AZ13597550) **Explorative Endpunkte:** • Untersuchung des Einflusses einer AZD9291-Behandlung und des Krankheitsbildes auf den Wert des Gesundheitszustandes • Beschreibung und Evaluierung des Ressourcen-Gebrauchs, der mit einer AZD9291-Behandlung und der Grunderkrankung verbunden ist. • Weitere Beschreibung des Einflusses von AZD9291 auf das Überleben, einschließlich des Einflusses prognostischer Faktoren, weiterer Folgetherapien und des Krankheitsverlaufs (weitere Progression und Symptomveränderungen) • Explorative Bestimmung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik und ausgewählter Endpunkte (beispielsweise Wirksamkeit, Sicherheit, QTc-Intervall und/oder PRO), sofern sinnvoll • Sammlung und Lagerung von Plasma für potentielle explorative Untersuchungen von Biomarkern im Blut, welche die Entwicklung von NSCLC und/oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten • Sammlung und Lagerung von zusätzlichem Tumorgewebe, welches nach bestätigter Progression unter der letzten Behandlung gewonnen wurde, für die Durchführung notwendiger technischer Studien durch Dritte im Kontext der Entwicklung und Zulassung von Companion Diagnostics • Sammlung und Lagerung von ctDNA; Diese wird für den Nachweis genetischer Veränderungen einschließlich, aber nicht ausschließlich, EGFR-Mutationen (T790M, L858R, etc.) verwendet. Die Proben können mit anderen Diagnostik-Partnern für die Entwicklung eines ctDNA-basierten EGFR T790M Mutationstestes geteilt werden. • Sammlung und Lagerung von DNA für zukünftige exploratorische Untersuchungen von Genen/genetischen Variationen, die Auswirkungen haben könnten auf die Pharmakokinetik (PK) oder das Ansprechen (d.h. Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit) auf die Behandlung mit AZD9291 und/oder das Risiko, an Krebs zu erkranken • Untersuchung patienten-berichteter unerwünschter Ereignisse gemäß CTCAE (PRO-CTCAE) • Charakterisierung der Pharmakokinetik von AZD9291 und seiner Metabolite in der Zerebrospinalflüssigkeit • Sammlung und Lagerung von Zerebrospinalflüssigkeit zur Untersuchung von Faktoren, welche die Entwicklung von NSCLC oder das Ansprechen auf AZD9291 beeinflussen könnten (wobei der Begriff „Ansprechen“ weit ausgelegt wird, um Wirksamkeit, Verträglichkeit oder Sicherheit einzuschließen) **Definitionen der im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte, sowie deren Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • Definitionen von patientenrelevanten Endpunkten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o *ORR (primärer Endpunkt):* Prozentualer Anteil von Patienten mit einem nach vier Wochen bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) (d.h. Best Objective Response (BOR) von PR und CR) vor jeglicher Evidenz einer Progression und vor jeglicher Folgetherapie (nach Einschätzung eines Blinded Independent Central Reviews (BICR) auf der Basis radiologischer Informationen unter Verwendung von RECIST 1.1) o *DCR (sekundärer Endpunkt):* Prozentualer Anteil von Patienten mit einer BOR von CR, PR oder einem stabilen Erkrankungszustand (SD) o *PFS (sekundärer Endpunkt):* Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression (RECIST-basiert) oder Tod aus jeglichen Gründen, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression die Behandlung mit AZD9291 abbrach oder eine nachfolgende Krebstherapie erhielt. o *OS (sekundärer Endpunkt):* Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache o *Tumor- und Therapie-assoziierte Symptomatik (explorativer Endpunkt):* Skalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens o *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL):* Skalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens, sowie des EQ-5D-Fragebogens o *Sicherheit und Verträglichkeit:* Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0.3 oder neuere Version) • <u>Erhebungsmethoden patientenrelevanter Endpunkte</u> o Erhebung des Tumorstatus (für ORR, DCR und PFS) mittels CT oder MRT ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression. Beurteilung des Ansprechens anhand Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.1) durch den Radiologen/Prüfarzt sowie ein BICR o Für OS liegen keine besonderen Erhebungsmethoden vor o Erfassung Tumor- und Therapie-assoziierter Symptome mittels EORTC QLQ-LC13 ab Baseline wöchentlich und ab dem dritten Zyklus alle 3 Wochen. Erfassung der HRQoL mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D ab Baseline alle 6 Wochen bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch Bei jeder Erhebung wurde die Veränderung der Symptomatik oder der HRQoL im Vergleich zu Baseline für jedes Symptom/jede Skala berechnet und wie folgt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingestuft: <u>QLQ-LC13</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als fünf Punkte. Die Veränderung wurde als „verbessert“ (≤-5 Punkte), „verschlechtert“ (≥+5 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. <u>QLQ-C30</u> Ein klinisch relevanter Unterschied war jeweils definiert als eine Veränderung um mehr als zehn Punkte. Hinsichtlich der Symptomskalen wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤-10 Punkte), „verschlechtert“ (≥+10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Hinsichtlich der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitszustandes wurde eine Veränderung als „verbessert“ (≤+10 Punkte), „verschlechtert“ (≥-10 Punkte) oder „stabil“ (alle anderen Punkteabweichungen) eingestuft. Für jede Skala/jedes Symptom wurde jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung bestimmt. Diese war definiert als Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und der ersten klinisch relevanten Verschlechterung oder bis zum Tod. Ferner wurde für jede Skala/jedes Symptom die Rate der Symptomverbesserung errechnet. Diese war definiert als prozentualer Anteil von Patienten, die an zwei im Mindestabstand von 18 Tagen aufeinander folgenden Erhebungszeitpunkten in Bezug auf das jeweilige Symptom eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu Baseline zeigten. Für die Auswertung des EQ-5D-Fragebogens wurden die Angaben der Patienten für jede Dimension in einen populationsgewichteten Indexwert (hier UK als Base Case) transformiert. Zusätzlich wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Zustand) bis 1 (bester vorstellbarer Zustand) beurteilen sollten. o Erfassung Unerwünschter Ereignisse ab dem Datum der schriftlichen Einverständniserklärung bis zum Ende einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Jedes Unerwünschte Ereignis, welches nicht ausgestanden war, wurde vom Prüfarzt solange wie medizinisch angezeigt, überwacht.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	• <u>Fallzahlen</u> o N=175 Patienten in der gesamten Studienpopulation o N=50 Patienten mit alleiniger EGFR TKI-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o N=125 Patienten mit EGFR TKI- und mindestens einer weiteren Krebstherapie (Drittlinie und höhere Linien) o Eine Studienpopulation von 175 Patienten ermöglichte es, ORR mit einer Genauigkeit von ±8% angeben zu können. Die Genauigkeit innerhalb der Zweitlinienkohorte lag bei ±13% (N=50) und innerhalb der Kohorte mit Patienten in höheren Therapielinien bei ±9% (N=125). • Interim-Analysen Eine formale Interim-Analyse war nicht geplant. Etwa drei und acht Monate nach Einschluss des letzten Patienten erfolgte ein Datenschnitt. Die finale Analyse der Endpunkte ist für 12-24 Monate nach Einschluss des letzten Patienten geplant. • Abbruchkriterien o Freie Entscheidung des Patienten zu jeder Zeit o Unerwünschte Ereignisse o Schwangerschaft o Schwerwiegende Protokollverletzung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder seitens AstraZeneca) o Bestätigte Krankheitsprogression o Nicht korrekt eingeschlossene Patienten, die die Voraussetzungen für die Behandlung mit der Prüfsubstanz nicht erfüllen
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten vor.
9	Verblindung	*Open Label* Studie: keine Verblindung der Prüfsubstanz
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Analysepopulationen** • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben. • Evaluable for Response Analysis Set, definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und die bei Behandlungsbeginn nach Einschätzung des BICR einen gemäß RECIST-Kriterien messbaren Tumor hatten. **Patientenrelevante Endpunkte** • *ORR* ORR nach Einschätzung des BICR unter Verwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Die Primäranalyse basierte auf dem Evaluable of Response Analysis Set.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt und die Analyse auf Basis der FAS-Population durch das BICR wurden als Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die statistische Auswertung der ORR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson Folgende Subgruppenanalysen waren für ORR a priori gemäß Statistischem Analyseplan definiert: o Ethnie (Asian vs. Non-Asian) o Geschlecht o Alter bei Screening (<65 vs. ≥65) o Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del. vs. L858R) o Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung (<6 Monate vs. ≥6 Monate) o Hirnmetastasen bei Studienbeginn (ja vs. nein) o Raucherstatus (Niemals geraucht vs. jemals geraucht) o Letzte Behandlung EGFR TKI (ja vs. nein) o Zeitpunkt der letzten EGFR TKI-Behandlung (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor Studienbeginn) o Patienten mit nachweisbarer T790M-Mutation im Plasma, sofern Daten verfügbar (ja vs. nein) • *DCR* Die Analyse der DCR erfolgte auf Basis des Evaluable for Response Analysis Set durch das BICR. Die Analyse auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. Die statistische Auswertung der DCR erfolgte deskriptiv unter der Angabe des prozentualen Anteils der Patienten zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson • *PFS* Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population durch das BICR. Die Analyse durch auf Basis der FAS-Population durch den Prüfarzt diente als Sensitivitätsanalyse. PFS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Gesamtanzahl der Ereignisse, das mediane PFS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve inkl. des 95%-Konfidenzintervalls) und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 3, 6, 12 und 18 Monaten progressionsfrei waren, wurden zusammenfassend dargestellt • *OS* Die Analyse von OS erfolgte auf Basis der FAS-Population. OS wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sobald eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (>20) eingetreten waren. Die Gesamtanzahl der Todesfälle, das mediane OS (berechnet aus der Kaplan-Meier-Kurve) und der prozentuale Anteil von Patienten, die nach 6, 12 und 18 Monaten am Leben waren, wurden zusammenfassend dargestellt. • *Symptomatik und HRQoL* Für alle Skalen und Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30/LC13 wurde je Erhebungszeitpunkt der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung, Verschlechterung oder keiner Veränderung im Vergleich zu Baseline, sowie die Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline je Erhebungszeitpunkt (Mittelwert und Standardabweichung) zusammenfassend dargestellt. Sofern ausreichende Daten vorlagen, wurde die Zeit bis zur Verschlechterung mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verschlechterung erlitten oder verstarben und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurden zusammenfassend dargestellt. Ebenfalls wurde der Anteil lebender und Symptom-freier Patienten nach 3, 6, 12 und 24 Monaten analysiert. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Patienten (Teilpopulation der FAS), die einen Baseline-Score von ≤90 (QLQ-C30) oder ≤95 (QLQ-LC13) aufwiesen. Für alle Skalen und Items beider Fragebögen wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Rate der Patienten mit einer Verbesserung unter Verwendung der Newcombe-Wilson-Methode berechnet. Der Zähler basierte auf den Patienten (Teilpopulation der FAS) die einen Baseline-Score von ≥10 (QLQ-C30) oder ≥5 (QLQ-LC13) aufwiesen. Für alle Dimensionen des EQ-5D-Fragebogens wurde ein populationsgewichteter Indexwert ermittelt. Zusätzlich wurde die VAS erhoben. Die Ergebnisse wurden als Veränderungen zu Baseline für jeden Erhebungszeitpunkt dargestellt. • *UE* Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der FAS-Population. Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt. Patienten, die innerhalb eines SOC oder PT mehrere UE erlitten, wurden nur einmal gezählt. Für die Auswertung der UE-Schweregrade wurde das jeweils schwerste UE innerhalb eines SOC oder PT berücksichtigt.
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Tabelle)	
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und der Nachbeobachtung	Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 13.06.2014 Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 27.10.2014
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika)	

Parameter	**Gesamt N=210**	**Zweitlinie N=68**	**≥Drittlinie N=142**
Alter in Jahren			
MW±SD	62,9±10,91	64,0±11,76	62,4±10,48
Median [Min., Max.]	64,0 [35, 88]	63,5 [36. 88]	63,5 [35, 84]
Altersgruppe in Jahren, n (%)			
<50	20 (9,5)	5 (7,4)	15 (10,6)
≥50 bis <65	88 (41,9)	29 (42,6)	59 (41,5)
≥65 bis <75	69 (32,9)	20 (29,6)	49 (34,5)
≥75	33 (15,7)	14 (20,6)	19 (13,4)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	64 (30,5)	24 (35,3)	40 (28,2)
Weiblich	146 (59,5)	44 (64,7)	102 (71,8)
Rauchstatus, n (%)			
Nie geraucht	160 (76,2)	52 (76,5)	108 (76,1)
Ehemaliger Raucher	48 (22,9)	16 (23,5)	32 (22,5)
Aktiver Raucher	2 (1,0)	0	2 (1,4)
Ethnie, n (%)			
Weiß	72 (34,3)	26 (38,2)	46 (32,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (1,4)	0	3 (2,1)
Nativer Hawaiianer /Insulaner	1 (0,5)	1 (1,5)	0
Asiatisch	132 (62,9)	39 (57,4)	93 (65,5)
Andere	2 (1,0)	2 (2,9)	0
Abstammung, n (%)			
Hispanisch oder Latino	5 (2,5)	2 (3,1)	3 (2,2)
Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)	35 (17,2)	17 (26,2)	18 (12,9)
Chinesisch	51 (25,0)	12 (18,5)	39 (28,1)
Japanisch	46 (22,5)	10 (15,4)	36 (25,9)
Andere	67 (32,8)	24 (36,9)	43 (30,9)
EGFR-Mutationen, n (%)			
T790M	208 (99,0)	68 (100)	140 (98,6)
Exon 19 Del.	137 (65,2)	45 (66,2)	92 (64,8)
L858R	67 (31,9)	20 (29,4)	47 (33,1)
G719X	4 (1,9)	2 (2,9)	2 (1,4)
S768I	3 (1,4)	1 (1,5)	2 (1,4)
Exon 20 Ins.	1 (0,5)	0	1 (0,7)
Nur T790M	1 (0,5)	1 (1,5)	0
Krankheitsstadium, n (%)			
Metastasierend	198 (94,3)	64 (94,1)	134 (94,4)
Nur lokal fortgeschritten	12 (5,7)	4 (5,9)	8 (5,6)
Histologischer Typus, n (%)			
Adenokar-	170 (81,0)	58 (85,3)	112 (78,9)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation			
		zinom (NOS)			
		Azinär	10 (4,8)	2 (2,9)	8 (5,6)
		Pappilär	17 (8,1)	4 (5,9)	13 (9,2)
		Bronchio-alveolär	1 (0,5)	1 (1,5)	0
		Adenokar-zinom mit Schleim	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Adeno-squamös	1 (0,5)	0	1 (0,7)
		Andere	7 (3,3)	2 (2,9)	5 (3,5)
		WHO Performance Status, n (%)			
		0	84 (40,0)	29 (42,6)	55 (38,7)
		1	126 (60,0)	39 (57,4)	87 (61,3)
		Hirnmetastasen, n (%)			
		ja	87 (41,4)	22 (32,4)	65 (45,8)
		Anzahl vorheriger Therapien, n (%)			
		1	69 (32,9)	68 (100)	1 (0,7)
		2	45 (21,4)	0	45 (31,7)
		3	38 (18,1)	0	38 (26,8)
		4	22 (10,5)	0	22 (15,5)
		5	7 (3,3)	0	7 (4,9)
		>5	29 (13,8)	0	29 (20,4)
		Strahlentherapie, n (%)			
		ja	97 (46,2)	26 (38,2)	71 (50,0)
		Arten vorheriger systemischer Therapien, n (%)			
		EGFR TKI	210 (100)	68 (100)	142 (100)
		Platinbasiert	135 (64,3)	0	135 (95,1)
		Kombination mit Bevacizumab	24 (11,4)	0	22 (16,9)
		Andere	62 (29,5)	0	62 (43,7)
		EGFR TKI, n (%)			
		Gefitinib	122 (58,1)	32 (47,1)	90 (63,4)
		Erlotinib	118 (56,2)	32 (47,1)	86 (60,6)
		Afatinib	38 (18,1)	4 (5,9)	34 (23,9)
		Afatinib und Cetuximab	3 (1,4)	0	3 (2,1)
		Dacomitinib	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Andere	2 (1,0)	0	2 (1,4)
		Zeitpunkt der letzten TKI-Behandlung vor Einschluss, n (%)			
		<30 Tage	111 (52,9)	44 (64,7)	67 (47,2)
		≥30 Tage	47 (22,4)	24 (35,3)	23 (16,2)
		Dauer der letzten EGFR TKI-Behandlung, n (%)			
		<6 Monate	50 (23,8)	6 (8,8)	44 (23,8)
		≥6 Monate	160 (76,2)	62 (91,2)	98 (69,0)
15	Äquivalenz der Gruppen bei *Baseline* und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei *Baseline*	In Bezug auf demografische, sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Patientenkohorten gleich.			

a: Nach TREND 2004

b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 08.09.2015), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (69, 71, 72)

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 4-23: Patientenfluss der AURA2-Studie
DCO: 01.05.2015

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik der IMPRESS-Studie (D791LC00001) nach CONSORT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) bildet einen Anteil von etwa 80% am Gesamtaufkommen von Lungenkarzinomen und bedeutet ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 10-15% der Betroffenen. Patienten mit NSCLC und nachgewiesenen EGFR-Mutationen werden üblicherweise mit EGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib behandelt. Diese Therapien entwickeln sich derzeit zum Standard of Care der Erstlinientherapie. Bisher konnten verschiedene prospektive, randomisierte Phase-III-Studien trotz einer dramatischen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) zeigen. Diese Tatsache soll durch die sogenannte „Treatment beyond Progression Hypothese“ erklärt werden, die bisher nicht validiert wurde. In der IMPRESS-Studie sollte daher die folgende Hypothese getestet werden: • Nach einem erfolgten initialen Ansprechen auf Gefitinib und anschließender Krankheitsprogression führt eine Therapie mit Gefitinib, zusätzlich zu Pemetrexed plus platinbasierter Chemotherapie, zu einer verlagsamten Krankheitsprogression gegenüber der alleinigen Kombinationschemotherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Studiendesign:** parallel, doppelt verblindet, randomisiert, placebo-kontrolliert **Studienphase:** III **Zuteilungsverhältnis:** 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokolländerungen** Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien). • Appendix K wurde hinzugefügt, um die hepatischen Funktionen der Studienteilnehmer besser zu untersuchen • Zusätzliches Ausschlusskriterium (Frankreich, Italien und Hong Kong): Patienten mit einer Kreatinin Clearance von <60/ml/min, zur Erfüllung der lokalen Verordnungs-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		fähigkeit von Cisplatin • Zusätzliches Ausschlusskriterium: Stillzeit, um den Fehler des Protokolls auszugleichen • Zusätzliches Ausschlusskriterium: weitere Angaben zu Verhütungsmethoden, um der zu untersuchenden Wirkstoffklasse gerecht zu werden • Restriktionen für Verhütungsmethoden bei männlichen Patienten und empfohlene Verhütungsmethoden für weibliche Patienten wurden hinzugefügt • Die letzte Visite des letzten Patienten wurde als Studienende definiert • Festlegung der Erstellung des Studienberichts zum initialen Datenschnitt und eines Addendums zum finalen Datenschnitt • Verkürzung der Behandlungsdauer bei Patienten mit partiellem (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR), um die medizinische Praxis widerzuspiegeln und die Empfehlung des Steering Committee zu erfüllen • Spezifizierung der Notwendigkeit einer vorangegangenen Chemotherapie, um Konsistenz mit den Einschlusskriterien zu gewährleisten und die Empfehlung des Steering Committee zu erfüllen • Spezifikation der Vorstudientherapie, Begleittherapie und nicht erlaubten Medikationen während der Studie **Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen *„Statistical Analysis Plan (SAP)“ (vor der Entblindung)*:** • Exon 19 Deletion und L858R Mutationen wurden als zwei unabhängige Subgruppen analysiert und nicht einander gegenübergestellt • Definition des Full Analysis Set (FAS) wurde geändert, sodass alle randomisierten Patienten berücksichtigt wurden • Weitere Faktoren wurden durch die Subgruppenanalysen adressiert • Weitere Spezifikationen von Subgruppenanalysen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** 1. Schriftliche Patienteneinwilligung 2. ≥18 Jahre; Patienten aus Japan ≥20 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes NSCLC 4. Erworbene Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib (a) Radiologisch bestätigte Krankheitsprogression unter einer vorherigen EGFR TKI Therapie mit Gefitinib in der Erstlinie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung 1. Nachweis eines, das zentrale Nervensystem (ZNS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		betreffenden, Rezidivs allein ist dabei nicht ausreichend 2. Nachweis eines, das zentrale Nervensystem betreffenden, Rezidivs im Zusammenhang mit systemischer Progression gilt als Krankheitsprogression. Wobei das Rezidiv operativ oder radiologisch zu behandeln ist und ohne die Einnahme von Glukokortikoiden für wenigsten 10 Tage innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung stabil ist. (b) Vorangehendes PR oder CR nach der Initiation der Erstlinientherapie mit Gefitinib (c) Wenigstens 4 Monate mit Gefitinib in der Erstlinientherapie 5. WHO Performance Status 0 oder 1 6. Lebenserwartung ≥12 Wochen 7. Patienten können durch eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt werden 8. Mindestens eine nicht vorbestrahlte, mittels CT oder MRT präzise ausmessbare und für wiederholte Messungen geeignete Läsion (zur Baseline ≥10 mm im längsten Durchmesser, außer Lymphknoten ≥15 mm im Kurzachsendurchmesser) **<u>Ausschlusskriterien:</u>** 1. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie 2. Vorheriger Einschluss in die IMPRESS-Studie 3. Vorangegangene Chemotherapie oder systemische Therapie (ausgenommen Gefitinib) 1. EGFR TKI nicht erlaubt 2. Chemotherapie erlaubt, sofern diese beendet wenigstens 6 Monate vor der Gefitinib Therapie beendet wurde 3. Palliative Radiotherapie erlaubt, sofern diese wenigstens 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation endete und keine persistierende Toxizität vorlag 4. Anamnese einer früheren interstitiellen Lungenerkrankung, Medikamenten-induzierten interstitiellen Lungenerkrankung, Strahlen-Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder jede Evidenz einer klinisch aktiven interstitiellen Lungenerkrankung 5. Absolute Neutrophilenzahl <1,5x10^9/l oder Thrombozyten <100x10^9/l 6. Serumbilirubin >1,5xULN 7. Kreatinin-Clearance von < 45 ml/min (bzw. 60 ml/min) (gemessen oder berechnet nach Cockcroft-Gault) 8. Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase >2,5x als der obere Normwertbereich (ULN:Upper imit of

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normal) oder >5xULN bei Lebermetastasen 9. Evidenz einer schweren oder unkontrollierten systemischen Erkrankung 10. Therapie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung (ausgenommen Gefitinib) 11. Andere maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, ausgenommen Basalzellkarzinom, Zervixkarzinom oder komplett resektierter Magenkrebs 12. Weibliche Patienten in Stillzeit oder im gebärfähigen Alter, die nicht eines der akzeptierten Kontrazeptiva nutzen und einen negativen Schwangerschaftstest nachweisen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 61 Studienzentren in 11 Ländern: China, Deutschland, Spanien, Frankreich, Hong Kong, Ungarn, Italien, Japan, Korea, Russland und Taiwan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Alle Studienteilnehmer:** Behandlung für maximal 6 Zyklen (je 21 Tage) **Gefitinib + Pemetrexed + Cisplatin:** • Gefitinib (p.o.) 250 mg täglich • Cisplatin + Pemetrexed (i.v.) an Tag 1 eines Zyklus **Placebo + Pemetrexed + Cisplatin:** • Placebo (p.o.) täglich • Cisplatin + Pemetrexed (i.v.) an Tag 1 eines Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • Progressionsfreies Überleben (PFS) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o Definiert als das Intervall zwischen Randomisierung und einer objektiven Krankheitsprogression (gemäß RECIST-Kriterien) oder bis zum Datum des Todes; unabhängig von der Behandlung **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Objektive Ansprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o ORR: Prozentualer Anteil von Patienten mit wenigstens einer Visite, bei der ein partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) vorlag o DCR: Prozentualer Anteil von Patienten mit einem stabilen Erkrankungszustand 6 Wochen nach der Randomisierung • Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung) Fragebogen bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o Skalen des FACT-L Fragebogens • Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o Operationalisiert durch die Erfassung Unerwünschter Ereignisse, deren Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Einteilung in Schweregrade gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 4.0) **Explorative Endpunkte:** • Biomarker (z.B.: EGFR Mutationen oder c-Met Amplifikation) bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein o Testung von Blut- und Tumorproben • Sammlung von Nutzwerten durch den EQ-5D (Euro Quality of Life-5 Dimensions) Fragebogen um das Health Technology Assessment und die gesundheitsökonomische Modellierung bei Patienten mit erworbener Resistenz gegenüber der Erstlinientherapie mit Gefitinib unter fortgesetzter Gefitinib Behandlung zusätzlich zu Cisplatin und Pemetrexed gegenüber Cisplatin und Pemetrexed allein zu unterstützen o Skalen des EQ-5D Fragebogens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Fallzahlen** • 90 % Power bei der Analyse des primären Zielkriteriums

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beim Vorliegen von 190 Progressionsereignissen (Überlegenheit) • 2-seitiges 5% Signifikanzlevel bei der Annahme einer Hazard Ratio von 0,63 • Annahme 250 Patienten benötigt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interim-Analysen** Es wurden zwei Datenschnitte der Studie geplant. Der erste Datenschnitt sollte der Analyse des primären Endpunktes (PFS) und der zweite dem Gesamtüberleben (OS) dienen. **Studienabbruch**: Ein vorzeitiger Studienabbruch war aufgrund folgender Gründe möglich/angezeigt: • Entscheidung des Patienten • Tod • Lost to follow-up • Schwangerschaft
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nutzung eines Interactive Web Response System oder Interactive Voice Response System
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Stratifizierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Geheimhaltung der Behandlungsfolge/Durchführung der Zuteilung** Zuteilung der Studienteilnehmer durch Interactive Web Response System oder Interactive Voice Response System
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Aufnahme der Studienteilnehmer erfolgte in den jeweiligen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) Probanden Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen) b) Behandler Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen) c) Ermittler der Zielgrößen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindet (Ähnlichkeit von Interventionen)
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Gefitinib als auch Placebo wurden in Tablettenform verabreicht. Das Aussehen der Tabletten war identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen** • Full Analysis Set (FAS), definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden. • Safety Analysis Set (SAS), definiert als alle Patienten, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben und für die Daten nach dieser Gabe zur Verfügung standen • Evaluable-for-quality of life, definiert als alle Patienten, für die ein Baseline und ein Post-Baseline Wert in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlag. **Primärer Endpunkt:** • PFS Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der FAS-Population. PFS wurde zwischen den Gruppen durch ein Cox-Modell verglichen. Das Modell beinhaltete Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (stabiler Erkrankungszustand [SD], PR und CR kombiniert). Der Vergleich wurde durch die Angabe von Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. PFS wurde für jede Gruppe durch den Median (in Monaten) und den Anteil der Patienten die progressionsfrei waren (nach 4, 6 und 8 Monaten) dargestellt. Außerdem erfolgte die grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve. PFS wurde weiterhin durch Sensitivitätsanalysen ausgewertet. 1) Sensitivitätsanalyse um den Evaluation time bias zu adressieren: Wahl eines weiteren Analysezeitpunktes 2) Sensitivitätsanalyse um den Attrition bias zu adressieren: Wahl eines anderen Zensierungsverfahrens 3) Sensitivitätsanalyse um den Ascertainment bias zu adressieren: Für diese Analyse wurde der zentrale Review Scan verwendet. Traten Unterschiede zwischen den Studienzentren und dem zentralen Review auf, folgten weitere Untersuchungen **Sekundäre Endpunkte** • OS Die Analyse des OS erfolgte auf Basis der FAS-Population.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		OS wurde sowohl zum primären, als auch zum sekundären Datenschnitt ausgewertet. OS wurde zwischen den Gruppen durch ein Cox-Modell verglichen. Das Modell beinhaltete Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib. Der Vergleich wurde durch die Angabe von Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Außerdem erfolgte die grafische Darstellung durch eine Kaplan-Meier Kurve, wobei die mediane Überlebenszeit dargestellt wurde. Außerdem wurden die Medianen OS als 9-, 12, und 18-Monatsraten präsentiert. • ORR Die Analyse der ORR erfolgte auf Basis der FAS-Population. Die ORR wurde auf Basis der Patienten berechnet, die ein objektives Ansprechen (gemäß RECIST) zeigten und als Anteil dieser Patienten an der randomisierten Gruppe dargestellt. Weiterhin wurde ein logistisches Regressions-Modell für die vergleichende Analyse angewandt Das Modell beinhaltete Faktoren für Behandlung und Alter (< 65, ≥65 Jahre) und vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (stabiler Erkrankungszustand [SD], PR und CR kombiniert). Aus diesem Modell wurde ein Odds Ratio berechnet und mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Im Falle von einem Ansprechen bei < 20 Patienten wurden andere Analysemethoden angewandt. • DCR Die Analyse der DCR erfolgte analog zur ORR. • FACT-L Die Analyse des FACT-L beruhte auf der Evaluable-for-quality of life Population. Die Veränderung zur Baseline wurde für jeden FACT-L Total Score, TOI und LCS dargestellt. Die Veränderung zur Baseline mit dem 95%-Konfidenzintervall wurde jeweils für die Behandlungsgruppen dargestellt. Die Anzahl der Patienten, sowie der Anteil der Patienten mit den besten Gesamtantworten wurden für die Behandlungsgruppen gezeigt. Die Darstellung von Verbesserungsraten des FACT-L Total Score, TOI und LCS wurden deskriptiv dargestellt, dabei wurde analog der Methodik der ORR verfahren. Die Darstellung der Zeit bis zur Verschlechterung erfolgte durch die, für das PFS beschriebene Methodik unter Nutzung eines Cox/Hazard Modells. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten dargestellt, die eine Verschlechterung nach 3 oder 6 Wochen zeigten. • Sicherheit und Verträglichkeit Die Auswertung der UE erfolgte auf Basis der SAS-Population.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Übersichtskategorien, sowie einzelne SOC und PT wurden unter Angabe der absoluten Zahlen und des prozentualen Anteils der Patienten, die mindestens eines dieser UE erlitten, zusammenfassend dargestellt. **<u>Explorative Endpunkte:</u>** • Biomarker keine weiteren Angaben zur Methodik der Auswertung • EQ-5D Die Analyse des EQ-5D beruhte auf der Evaluable-for-quality of life Population Es erfolgte eine deskriptive Analyse
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> PFS wurde durch die folgenden Subgruppenanalysen analysiert. Ein Interaktionstest wurde für alle Subgruppen durchgeführt. Bei einem p-Wert <0,1 wurde die Interaktion weiter analysiert. Außerdem wurden die Behandlungseffekte jeder Subgruppe durch ein Cox-Modell untersucht (adjustiert für Behandlung und Faktor/Subgruppe, sowie Behandlung-Faktor-Interaktionsterm). Der Effekt wurde durch Hazard Ratios mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die Ergebnisse wurden in einem Forest Plot zusammengefasst. • Region (Asien, EU) • Zeit von der Progression bis zur Randomisierung (≤2 Wochen, >2 Wochen) • Raucherstatus • Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib (SD gegenüber PR und CR kombiniert) • Exon 19 Deletion (ja, nein/unbekannt) • L858R Mutation (ja, nein/unbekannt) • Alter (<65, ≥65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Krankheitsstatus zur Diagnose (0, 1) • Zeit zur Progression unter der Erstlinientherapie durch Gefitinib (≤10 Monate, >10 Monate) • Krankheitsausprägung zur Baseline (Gehirn/ZNS, nicht Gehirn/ZNS) • WHO Performance Status (0, 1)
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) <u>randomisiert</u> Gefitinib: N=133

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>Placebo: N=132
b) <u>geplante Intervention erhalten</u>
Gefitinib: N=132
Placebo: N=132
c) <u>Analyse des primären Zielkriteriums (FAS)</u>
Gefitinib: N=133
Placebo: N=132</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td><u>Alle Gruppen</u>
Es wurden keine Patienten verloren oder ausgeschlossen. Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation sind dem Flow-Chart zu entnehmen.
<u>Gefitinib</u>
a) randomisiert
N=133
b) geplante Behandlung nicht erhalten
N=1
c) nicht in der Analyse berücksichtigt
N=0
<u>Placebo</u>
a) randomisiert
N=132
b) geplante Behandlung nicht erhalten
N=0
c) nicht in der Analyse berücksichtigt
N=0</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 15.03.2012
Beginn der Behandlung des letzten Patienten: 09.12.2013
Primärer Datenschnitt: 05.05.2014</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Primärer Datenschnitt: Analyse des primären Zielkriteriums
Sekundärer Datenschnitt: Analyse des sekundären Zielkriteriums</td></tr>
<tr><td>15</td><td>Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline-Charakteristika)</td><td>
<table>
<tr><th>Parameter</th><th>Gefitinib N=133</th><th>Placebo N=132</th><th>Gesamt N=265</th></tr>
<tr><td colspan="4">Alter in Jahren</td></tr>
<tr><td>MW±SD</td><td>59,3±10,63</td><td>57±11,25</td><td>58,1±10,98</td></tr>
<tr><td>Median
[Min., Max.]</td><td>60,0
[33, 79]</td><td>58,0
[35, 79]</td><td>59,0
[33, 79]</td></tr>
<tr><td colspan="4">Altersgruppe in Jahren, n (%)</td></tr>
<tr><td><65</td><td>90 (67,7)</td><td>98 (74,2)</td><td>188 (70,9)</td></tr>
<tr><td>≥65</td><td>43 (32,3)</td><td>34 (25,8)</td><td>77 (29,1)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation			
		Geschlecht, n (%)			
		Männlich	46 (34,6)	48 (36,4)	94 (35,5)
		Weiblich	87 (65,4)	84 (63,6)	171 (64,5)
		Raucherstatus, n (%)			
		Nie geraucht	88 (66,2)	91 (68,9)	-
		Ethnie, n (%)			
		Weiß	28 (21,8)	29 (22,0)	58 (21,0)
		Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (0,8)	1 (0,4)
		Asiatisch	104 (78,2)	102 (77,3)	206 (77,7)
		Abstammung, n (%)			
		Hispanisch oder Latino	4 (3,0)	5 (3,8)	9 (3,4)
		Afroamerikanisch	0	1 (0,8)	1 (0,4)
		Asiatisch (außer chinesisch und japanisch)	21 (15,8)	21 (15,9)	42 (15,8)
		Chinesisch	71 (53,4)	70 (53,0)	141 (53,2)
		Japanisch	12 (9,0)	11 (8,3)	23 (8,7)
		Kaukasisch	7 (5,3)	11 (8,3)	23 (8,7)
		Europäisch	3 (2,3)	2 (1,5)	5 (1,9)
		Nicht anwendbar	15 (11,3)	11 (8,3)	26 (9,8)
		EGFR-Mutationen, n (%)			
		Exon 19 Del.	85 (63,9)	86 (65,2)	-
		L858R	40 (30,1)	42 (31,8)	-
		Histologischer Typus, n (%)			
		Adeno Histologie	126 (94,8)	131 (99,2)	-
		WHO Performance Status, n (%)			
		0	55 (41,4)	53 (40,2)	-
		1	78 (58,6)	79 (59,8)	-
		Hirnmetastasen, n (%)			
		ja	44 (33,1)	31 (23,5)	-
		Zeit der Progression bis zur Randomisierung, n (%)			
		>2 Wochen	87 (65,4)	79 (59,8)	-
		≤2 Wochen	46 (34,6)	53 (40,2)	-
		Zeit der Progression unter Gefitinib (Erstlinie), n (%)			
		≤10 Monate	52 (39,1)	58 (43,9)	-
		>10 Monate	81 (60,9)	74 (56,1)	-
		Vorheriges Ansprechen auf Gefitinib, n (%)			
		ja	91 (68,4)	100 (75,7)	-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: Nach CONSORT 2010 b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 18.11.2014), dem Studienprotokoll und dem Statistischen Analyseplan (64, 65, 75)		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Abbildung 4-24: Patientenfluss der IMPRESS-Studie
DCO: 04.05.2014

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 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA3 (D5160C00003)
Studie: AURA3 (D5160C00003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 1) zum DCO1 (15) Studienbericht (Ed. No. 2) zum DCO2 (16)	A
Studienprotokoll (Ed. No. 3) (17)	B
Statistischer Analyseplan (Ed. No. 4) (18)	C
Mok et al. 2016 (20)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende Phase-III-Studie

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die AURA3-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Vergleichsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat erzeugt worden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Die Patienten als auch die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Beim Vergleich der Studiendokumente fanden sich darüber hinaus keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch der Behandlungseffekt im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse unterschätzt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde unverblindet erhoben, er kann jedoch objektiv beurteilt werden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.
Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib jedoch in der Analyse unterschätzt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Krankheitsprogression wurde unverblindet erhoben. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Da die Cross-Over-Patienten eine Folgetherapie ohne Wartezeit beginnen konnten, wurde die Zeit bis zur ersten Folgetherapie im Osimertinib-Arm unterschätzt. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse überschätzt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Es liegen keine weiteren Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.
Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib jedoch in der Analyse unterschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zum zweiten Progress

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse unterschätzt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Zeit bis zum zweiten Progress wurde unverblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.
Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib jedoch in der Analyse unterschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib. Entsprechend wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib deshalb in der Analyse unterschätzt.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Zeit bis zur zweiten Folgetherapie wurde unverblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.
Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib jedoch in der Analyse unterschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieabbruch

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Zeit bis zum Therapieabbruch wurde unverblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Objektive Ansprechrate wurde unverblindet erhoben. Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie. Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Krankheitskontrollrate wurde unverblindet erhoben Die Einstufung der radiologischen Befunde erfolgte zusätzlich durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Sensitivitätsanalyse), um eine objektive Beurteilung des Endpunktes zu gewährleisten. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben.

Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-LC13; EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der Symptomatik bis zur Woche 24 im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie. Aufgrund der Kenntnis der Patienten über deren Intervention, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib in der Analyse außerdem unterschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Nach einer Krankheitsprogression konnten die Patienten des Chemotherapie-Arms in den Osimertinib-Arm wechseln (Cross-Over). Bis zum DCO2 hatten 94 Patienten (67,1%) des Chemotherapie-Arms zu der Osimertinib-Behandlung gewechselt. Diese Patienten profitierten somit von der Wirkung von Osimertinib, wodurch die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur Woche 24 im Chemotherapie-Arm überschätzt wurde. Um den Einfluss der Cross-Over-Patienten zu bewerten, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, die sämtliche Patienten (gemäß der Baseline-Score-Bedingungen) bis zum Zeitpunkt des Abbruchs ihrer randomisierten Therapie einschließt, wodurch Patienten mit einem Therapiewechsel keine Daten ab diesem Zeitpunkt mehr liefern können.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie. Aufgrund der Kenntnis der Patienten über deren Intervention kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund des Cross-Over wurde der Behandlungseffekt von Osimertinib in der Analyse außerdem unterschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Begründung: Es handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte aufgrund des offenen Studiendesigns unverblindet, sie basiert jedoch vorwiegend auf objektiv beurteilbaren Kriterien wie Laborparametern und festgelegten Definitionen (123). Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Des Weiteren kann eine informative Zensierung der Daten nicht ausgeschlossen werden, da nur bis zum Behandlungsende und nicht darüber hinaus unerwünschte Ereignisse erhoben wurden.

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURAex (D5160C0001; Phase-II-Extensionsteil)

Studie: AURAex (D5160C0001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 2) vom 07.09.2015 (73)	A
Studienprotokoll (70)	B
Statistischer Analyseplan (68)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

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

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Es handelt sich um eine 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:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Primäranalyse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Es handelt sich um eine 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:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-126 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AURA2 (D5160C0002)

Studie: AURA2 (D5160C0002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 2) vom 08.09.2015 (72)	A
Studienprotokoll (71)	B
Statistischer Analyseplan (69)	C
Goss et al. 2016 (125)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

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

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Primäranalyse).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Einstufung des radiologischen Befundes erfolgte u.a. durch ein verblindetes unabhängiges Komitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-127 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPRESS (D791LC00001)

Studie: IMPRESS (D791LC00001)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Ed. No. 1) vom 18.11.2014 (75)	A
Studienprotokoll (65)	B
Statistischer Analyseplan (64)	C
Soria et al. 2015 (62)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

Begründung: Es handelt sich um eine randomisierte, vergleichende, doppel-blinde Studie

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Begründung: Es handelt sich um eine doppel-blinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die IMPRESS-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde Interventionsstudie. Die Randomisierungssequenz ist adäquat erzeugt worden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, und sowohl die Patienten als auch die behandelnden Person waren verblindet. Beim Vergleich der Studiendokumente fanden sich keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrenden Aspekte.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Der Einfluss von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben kann nicht abschließend bewertet werden.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B; C, D

Der Endpunkt Gesamtüberleben kann objektiv erhoben werden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Eine abschließende Beurteilung des Einflusses von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben ist nicht möglich. Ansonsten finden sich jedoch keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Prüfarzt war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt Krankheitskontrollrate basierte auf den vom verblindeten Prüfarzt gemäß RECIST-Kriterien beurteilten radiologischen Aufnahmen. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Patient war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität beruhte auf den Angaben in Patientenfragebögen, die von den gegenüber der Studienmedikation verblindeten Patienten ausgefüllt wurden. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Evaluable-for-QoL-Population. Diese entsprach 95,5% der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D
Der Patient war gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erfassung Unerwünschter Ereignisse erfolgte verblindet. Die Auswertung beruhte auf dem Safety Analysis Set. Dieses entsprach 99,6% der FAS-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent und konsistent beschrieben. Ferner finden sich keine Anzeichen für sonstige verzerrende Aspekte.

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 Patientenanzahlen 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: