Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Osimertinib (TAGRISSO®)

AstraZeneca GmbH

Modul 1, 3 A und 4 A (Ergänzung)

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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender
Unterlagen/Angaben zu den am 28.04.2017
eingereichten Dossierunterlagen
(gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Stand: 24.05.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Ergänzungen zum Modul 1	8
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	8
3 Ergänzungen zum Modul 3 A	9
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	9
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	19
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	24
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	26
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	26
4 Ergänzungen zum Modul 4 A	28
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	28
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	29
4.3.1.3.2.1 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Alter.....	70
4.3.1.3.2.2 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung	79
4.3.1.3.2.3 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Ethnie ...	81
4.3.1.3.2.4 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Geschlecht	88
4.3.1.3.2.5 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Hirnmetastasen bei Studienbeginn	103
4.3.1.3.2.6 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Mutationsstatus vor Studienbeginn	111
4.3.1.3.2.7 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Raucherstatus	120
4.3.1.3.2.8 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn.....	126
4.3.1.3.2.9 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung.....	133
4.3.1.3.2.10 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Region	144
4.3.1.3.2.11 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA).....	152

4.3.1.3.2.12 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie WHO

	PS zu Studienbeginn.....	165
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	175
4.7	Referenzliste.....	175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	9
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	11
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	13
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	19
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	20
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	21
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	24
Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen.....	25
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung des mittleren Scores im zeitlichen Verlauf – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	28
Tabelle 4-69: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (präspezifizierte Subgruppen).....	29
Tabelle 4-70: Übersicht über die p-Werte der Interaktionstests unter Berücksichtigung der Patienten aus der Gesamtpopulation (post-hoc analysierte Subgruppen)	53
Tabelle 4-71: Einzelergebnisse Subgruppenanalysen zur Kategorie Alter	70
Tabelle 4-72: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung.....	79
Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Ethnie.....	81
Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Geschlecht	88
Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Hirnmetastasen bei Studienbeginn	103
Tabelle 4-76: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Mutationsstatus vor Studienbeginn	111
Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Raucherstatus.....	120

Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn.....	126
Tabelle 4-79: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung.....	133
Tabelle 4-80: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Region	144
Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA).....	152
Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie WHO PS zu Studienbeginn	165

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz AT	Bundesanzeiger amtlicher Teil
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA
DCO	Datenschnitt
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
etc.	Et cetera
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IU	International Unit
J	Jahre
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m	Männlich
m ²	Quadratmeter
M	Monate
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
NC	Nicht berechenbar
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression Free Survival 2 (Progressionsfreies Überleben 2; Zeit bis zum zweiten Progress)
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
TDT	Zeit bis zum Therapieabbruch
TFST	Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSST	Zeit bis zur zweiten Folgetherapie (oder Tod)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Ergänzungen zum Modul 1

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die folgende Tabelle (S. 33 in Modul 1) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR	Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors	22.973,51-23.066,22 €	12.152.985,97-63.755.020,54 €
		Cisplatin+ Gemcitabin		8.726,66-9.335,66 €	4.616.402,32-25.803.752,70 €
		Cisplatin+ Paclitaxel		24.235,67-24.328,38 €	12.820.670,36-67.243.639,90 €
		Cisplatin+ Vinorelbin		6.863,12-8.647,84 €	3.630.589,66-23.902.618,22 €
		Carboplatin+ Docetaxel		28.632,76 €	15.146.730,04-79.140.948,64 €
		Carboplatin+ Gemcitabin		14.385,91 €	7.610.146,39-39.762.655,24 €
		Carboplatin+ Paclitaxel		29.637,71 €	15.678.350,34-81.918.639,56 €
		Carboplatin+ Vinorelbin		12.522,37-13.698,09 €	6.624.333,73-37.861.520,76 €
		Best Supportive Care			Patientenindividuell unterschiedlich

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

3 Ergänzungen zum Modul 3 A

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Die folgende Tabelle (S. 55 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^c</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
Cisplatin+ Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 2
Cisplatin+ Paclitaxel		<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 1
Cisplatin+ Vinorelbin	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1	
	<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Vinorelbin:</u> 2	
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Docetaxel:</u> 1
Carboplatin+ Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 2
Carboplatin+ Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Paclitaxel:</u> 1
Carboplatin+ Vinorelbin		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Vinorelbin:</u> 2
<u>Best Supportive Care^d</u>				
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Die folgende Tabelle (S. 56 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^b			
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^c</u>			
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17
Cisplatin+ Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 34
Cisplatin+ Paclitaxel		<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17
Cisplatin+ Vinorelbin		<u>Cisplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Cisplatin:</u> 17
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 34
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Carboplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Docetaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Docetaxel:</u> 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin+ Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Gemcitabin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Gemcitabin:</u> 34
Carboplatin+ Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Paclitaxel:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 17
Carboplatin+ Vinorelbin		<u>Carboplatin:</u> 1 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Carboplatin:</u> 17
		<u>Vinorelbin:</u> 2 mal pro 21-Tage-Zyklus	<u>Vinorelbin:</u> 34
<u>Best Supportive Care^d</u>			
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Da in den jeweiligen Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Die folgende Tabelle (S. 58 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^c</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550 mg; 377,8 mg DDD
		<u>Docetaxel:</u> 17	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 423,0 mg DDD
		<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75-100 mg/m ² KOF; 141,8- 189 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg- 2 mal 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550-3.400 mg; 377,8-503,8 mg DDD
Cisplatin+ Gemcitabin				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² KOF; 2.362,5 mg; 2 mal 1.000 mg+ 2 mal 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg+ 68 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg; 408,0 mg DDD
Cisplatin+ Paclitaxel		<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m ² KOF; 151,2 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg+ 1 mal 10 mg+	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 403,0 mg DDD
		<u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² KOF; 330,8 mg; 3 mal 100 mg+ 2 mal 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 51 Durchstechflaschen mit 300 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120 mg; 408,0 mg DDD
Cisplatin+ Vinorelbin		<u>Cisplatin:</u> 17	<u>Cisplatin:</u> 75-100 mg/m ² KOF; 141,8- 189 mg; 1 mal 100 mg+ 1 mal 50 mg- 2 mal 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen mit 100 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550-3.400 mg; 377,8-503,8 mg DDD
		<u>Vinorelbin:</u> 34	<u>Vinorelbin:</u> 25-30 mg/m ² KOF; 47,3-56,7 mg; 1 mal 50 mg- 1 mal 50 mg +1 mal 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700-2.040 mg; 242,9-291,4 mg DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 450 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 450 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.150 mg; 646,0 mg DDD
		<u>Docetaxel:</u> 17	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1 mal 160 mg	<u>Docetaxel:</u> 17 Durchstechflaschen mit 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg; 423,0 mg DDD
Carboplatin+ Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 450 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 450 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.150 mg; 646,0 mg DDD
		<u>Gemcitabin:</u> 34	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² KOF; 2.362,5 mg; 2 mal 1.000 mg+ 2 mal 200 mg	<u>Gemcitabin:</u> 68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg+ 68 Durchstechflaschen mit 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg; 408,0 mg DDD
Carboplatin+ Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 450 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 450 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.150 mg; 646,0 mg DDD
		<u>Paclitaxel:</u> 17	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² KOF; 330,8 mg; 3 mal 100 mg+ 2 mal 30 mg	<u>Paclitaxel:</u> 51 Durchstechflaschen mit 300 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120 mg; 408,0 mg DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin+ Vinorelbin		<u>Carboplatin:</u> 17	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2 mal 450 mg+ 1 mal 50 mg	<u>Carboplatin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 450 mg+ 17 Durchstechflaschen mit 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 16.150 mg; 646,0 mg DDD
		<u>Vinorelbin:</u> 34	<u>Vinorelbin:</u> 25-30 mg/m ² KOF; 47,3-56,7 mg; 1 mal 50 mg- 1 mal 50 mg +1 mal 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen mit 50 mg+ 34 Durchstechflaschen mit 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700-2.040 mg; 242,9-291,4 mg DDD
<u>Best Supportive Care^d</u>				
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Bei der Auswahl wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.</p> <p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; DDD: Defined Daily Dose; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; ggf.: Gegebenenfalls; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 01.02.2017) entnommen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde in Form von notwendigen Durchstechflaschen und in DDD (sofern vorhanden) angegeben (3). Folgende DDD lagen der Berechnung zugrunde:

- Carboplatin: 25 mg P
- Cisplatin: 6,75 mg P
- Docetaxel: 6,43 mg P
- Gemcitabin: 200 mg P
- Paclitaxel: 15 mg P
- Vinorelbin: 7 mg P

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die folgende Tabelle (S. 61 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^a				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^b</u>				
Docetaxel (Docetaxel axios)	160 mg Infusion	PZN: 11524054	1397,30	1.220,09
Gemcitabin (Gemcitabin Venus)	200 mg Infusion	PZN: 09300583	28,68	26,07
	1.000 mg Infusion	PZN: 09300608	74,21	69,44
Paclitaxel (Paclitaxel Vitane bzw. Paclitaxel Accord)	30 mg Infusion	PZN: 11058190	137,31	119,55
	100 mg Infusion	PZN: 2453415	361,2	342,81

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm bzw. Vinorelbin PhaRes)	10 mg Infusion	PZN: 10264711	40,03	34,58
	50 mg Infusion	PZN: 12476736	156,38	136,21
<u>Best Supportive Care^c</u>				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>Bei der Auswahl wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen.</p> <p>a: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>b: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>c: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden ebenfalls der Lauer-Taxe entnommen und vom Apothekenabgabepreis abgezogen (Stand: 01.02.2017) (4).

Bei der Auswahl der Packungen wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die folgende Tabelle (S. 64 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^b				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^c</u>				
Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Keine	Keine	Keine
Gemcitabin		Keine	Keine	Keine
Paclitaxel		<u>Prämedikation:</u> Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	1	6
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	6
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	6
Vinorelbin	Keine	Keine	Keine	
<u>Best Supportive Care^d</u>				
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

Die in Tabelle 3-18 angegebene Anzahl zusätzlicher GKV-Leistungen orientiert sich an den Angaben der Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs (5-8) sowie dem Beschlusstext des G-BA vom 10.10.2016 zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Osimertinib (1).

Die folgende Tabelle (S. 66 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^b	
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^c</u>	
Paclitaxel:	
<u>Prämedikation:</u>	
Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	7,20
Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1,86
Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	2,61
<u>Best Supportive Care^d</u>	
Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Die Kostenangabe der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bezieht sich auf die notwendigen Kosten je Zyklus, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.	
b: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).	
c: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).	
d: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; l: Liter; mg: Milligramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Paclitaxel

Die Anwendung von Paclitaxel als Teil einer Kombinationschemotherapie gibt die Notwendigkeit einer Prämedikation vor (7).

Die Prämedikation ist gemäß Fachinformation durch eine Gabe von Dexamethason (20 mg, oral) zwölf und sechs Stunden vor der Paclitaxel-Medikation durchzuführen. Zusätzlich sollen Diphenhydramin (50 mg, i.v.) und Ranitidin (50 mg, i.v.) 30 bis 60 Minuten zuvor verabreicht werden (7).

Dexamethason ist in einer Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 4 mg zu 72,04 € erhältlich, sodass sich bei einem Verbrauch von zehn Tabletten je Zyklus Kosten von 7,20 € ergeben (PZN: 02214768).

Diphenhydramin ist in einer Packung von 100 Ampullen mit einer Wirkstärke von 20 mg zu 61,95 € erhältlich (PZN: 05960070), sodass sich je 21-Tage-Zyklus Kosten von 1,86 € ergeben.

Ranitidin ist in einer Packung von 5 Ampullen mit einer Wirkstärke von 50 mg zu 13,06 € erhältlich (PZN: 07430749), sodass sich je 21-Tage-Zyklus Kosten in Höhe von 2,61 € ergeben.

Die folgende Tabelle (S. 68 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^c				
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^d</u>				
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 81.925,33- 428.055,98
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	166,14-258,85	87.888,14- 715.454,56
		<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.
Cisplatin+ Gemcitabin		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87	<u>Cisplatin:</u> 81.925,33- 428.055,98
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	166,14-258,85	87.888,14- 715.454,56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
		<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.
Cisplatin+ Paclitaxel		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87 166,14-258,85	<u>Cisplatin:</u> 81.925,33- 428.055,98 87.888,14- 715.454,56
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	<u>Paclitaxel:</u> 122,47	<u>Paclitaxel:</u> 64.789,17- 338.520,35
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	31,59	16.713,49- 87.327,20
		Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	44,40	23.489,72- 122.732,66
Cisplatin+ Vinorelbin		<u>Cisplatin:</u> Forcierte Diurese: Mannitol 10% Infusion; 375 ml/Tag Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Infusion; 3-4,4 l/Tag	<u>Cisplatin:</u> 154,87 166,14-258,85	<u>Cisplatin:</u> 81.925,33- 428.055,98 87.888,14- 715.454,56
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Carboplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.	<u>Docetaxel:</u> k.A.
Carboplatin+ Gemcitabin		<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.	<u>Gemcitabin:</u> k.A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^b	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^b
Carboplatin+ Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Paclitaxel:</u> Prämedikation: Dexamethason (2x20 mg/Tag, oral)	<u>Paclitaxel:</u> 122,47	<u>Paclitaxel:</u> 64.789,17- 338.520,35
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	31,59	16.713,49- 87.327,20
		Ranitidin (50 mg/Tag, i.v.)	44,40	23.489,72- 122.732,66
Carboplatin+ Vinorelbin		<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.	<u>Carboplatin:</u> k.A.
		<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.	<u>Vinorelbin:</u> k.A.
<u>Best Supportive Care^c</u>				
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.</p> <p>b: Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>c: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>d: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>e: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; k.A.: Keine Angabe; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Die folgende Tabelle (S. 70 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Weitere relevante zweckmäßige Vergleichstherapien^c			
<u>Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^d</u>			
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Cisplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	22.973,51- 23.066,22	12.152.985,97- 63.755.020,54
Cisplatin+ Gemcitabin		8.726,66- 9.335,66	4.616.402,32- 25.803.752,70
Cisplatin+ Paclitaxel		24.235,67 24.328,38	12.820.670,36- 67.243.639,90
Cisplatin+ Vinorelbin		6.863,12- 8.647,84	3.630.589,66- 23.902.618,22
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum			
Carboplatin+ Docetaxel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	28.632,76	15.146.730,04- 79.140.948,64
Carboplatin+ Gemcitabin		14.385,91	7.610.146,39- 39.762.655,24
Carboplatin+ Paclitaxel		29.637,71	15.678.350,34- 81.918.639,56
Carboplatin+ Vinorelbin		12.522,37- 13.698,09	6.624.333,73- 37.861.520,76
<u>Best Supportive Care^e</u>			
Best Supportive Care	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zur Berechnung der Therapiekosten wurden die kostengünstigsten und wirtschaftlichsten Wirkstärken und Packungsgrößen herangezogen. Bei Injektionslösungen wurde der Verwurf berücksichtigt.			
a: Zur besseren Übersicht wurde hier nicht der exakte Wortlaut der betreffenden Patientenpopulation genannt.			
b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
<p>c: Auswahl einiger üblicher Therapieschemata basierend auf dem G-BA-Beschluss BAnz AT 10.10.2016 B3 (1).</p> <p>d: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) (2).</p> <p>e: Best Supportive Care für Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, als Alternative für eine weitere Chemotherapie. Best Supportive Care für Patienten, für die eine Chemotherapie nicht infrage kommt (2).</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

Sonstige GKV-Leistungen

Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung fallen gemäß Hilfstaxe Zuschläge von maximal 81 € pro applikationsfertiger Lösung an (9). Die sich daraus ergebenden jährlichen Kosten für sonstige GKV-Leistungen sind in Tabelle 3-22 aufgeführt. Aufgrund der dynamischen Verhandlung der Hilfstaxe und der Vielzahl an bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatikazubereitungen wurden die jeweiligen Zuschläge in Tabelle 3-21 nicht mit aufgeführt.

Die folgende Tabelle (S. 73 in Modul 3A) wurde um die Angaben für alle weiteren (relevanten) von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Therapieschemata ergänzt:

Tabelle 3-22: Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	17	1.377,00
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	2	12-34	972,00-2.754,00
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	1	6-17	486,00-1.377,00
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00	2	34	2.754,00

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient und Jahr	Kosten pro Patient und Jahr in Euro
Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen gemäß Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30.05.2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (9).					

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus der Fachinformation der jeweiligen im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) berücksichtigten Arzneimittel verwendet (5-8).

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch im Sinne der zVT berücksichtigten Arzneimitteln entstammen den Fachinformationen der Arzneimittel (5-8).

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die im Sinne der zVT (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) berücksichtigten Arzneimittel beruhen auf:

- dem der Lauer-Taxe entnommenen Apothekenverkaufspreis
- den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung 2014
- den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden aus Fachinformation von den im Sinne der zVT berücksichtigten Arzneimitteln (5-8). Weiterhin wurden Angaben aus der Lauer-Taxe herangezogen.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden Angaben aus den Fachinformation von den im Sinne der zVT berücksichtigten Arzneimitteln (5-8), sowie die Angaben zu Kosten (10) und zu den zu berücksichtigenden Rabatten gemäß § 129 Abs. 2 SGB V, § 130 Abs. 1 Satz 2 SGB V, § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) sowie § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz) herangezogen. Außerdem wurde die in Abschnitt 3.2.3 berechnete 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

1. 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. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2700/2016-09-15_AM-RL-XII_Osimertinib_D-219_BAnz.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2015-B-014: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV 2015.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. 2017.
4. Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe online. Fürth: WEBAPO. [Abrufdatum: 07.02.2017]. 2017.
5. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml [Stand: März 2014]. 2014.
6. onkovis GmbH. Fachinformation Gemcitabin onkovis 200 mg [Stand: März 2014]. 2014.
7. Accord Healthcare Limited. Fachinformation Paclitaxel Accord® [Stand: September 2016]. 2016.
8. ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10mg/ml [Stand: Februar 2014]. 2014.
9. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband e.V. 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. 2015.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2b des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.

4 Ergänzungen zum Modul 4 A

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Die folgende Tabelle (S. 155 in Modul 4A) wurde um die Angaben des EQ-5D-5L ergänzt:

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 Studienbeginn MW, SD	Veränderung MW, SE	n ^a / N	Score zum Studienbeginn MW, SD	Veränderung MW, SE	MWD zur Baseline (95%-KI) ^b	p-Wert ^c
EQ-5D-5L									
Visuelle Analogskala	bis Woche 24	215/ 279	71,6 20,17	3,33 0,98	86/ 140	67,0 21,75	-2,74 1,56	6,07 (2,43; 9,70)	<0,001
	bis Therapieabbruch	215/ 279	71,6 20,17	1,04 1,06	75/ 140	67,9 21,07	NC	NC (NC; NC)	NC
<p>Erhebungszeitpunkte mit weniger als zehn Patienten wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>a: Anzahl der Patienten, die sowohl einen Baseline-Score als auch mindestens einen Score im weiteren Studienverlauf aufwiesen.</p> <p>b: MWD <0: Vorteil von Osimertinib</p> <p>c: Der p-Wert beruht auf einem MMRM-Modell mit Patient, Behandlung, Visite, Behandlungs-Visiten-Interaktion als erklärende Variablen und Baseline-Symptomscore und Baseline-Symptomscore-Visiten-Interaktion als Kovariablen.</p> <p>DCO: Datenschnitt; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; 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; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: Versus</p> <p>Datenschnitt DCO1: 15.04.2016; Analyse-Set: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten)</p> <p>Quelle: Studienbericht AURA3, DCO1 (1) und Nachberechnungen (2, 3)</p>									

Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich in dem Zeitraum bis zur Woche 24 zugunsten von Osimertinib, bei dem Patienten im Durchschnitt eine stärkere Verbesserung im Vergleich zur Baseline erfuhren als unter einer Chemotherapie (MWD (95%-KI): 6,07 (2,43; 9,70); p<0,001). Insofern zeigte sich auch hier eine deutliche Überlegenheit durch Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

In der folgenden Tabelle (S. 183 in Modul 4A) sind die Interaktionstests, aus welchen sich Hinweise und Belege auf Subgruppeninteraktionen ableiten lassen, dargestellt. Die Daten entsprechen denen bereits mit der Einreichung des Dossiers (Ablage in Modul 5) am 28.04.2017 übermittelten Daten. Etwaige Diskrepanzen zu Modul 4A ergeben sich durch Übertragungsfehler in dem zum 28.04.2017 eingereichten Dossier. Die folgende Tabelle ist die Basis für die in diesem Dokument im Weiteren aufgeführten Subgruppenanalysen und wird daher detailliert dargestellt:

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 Studienbeginn (ja vs. nein)	Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)	Raucherstatus (jemals vs. nie)
Gesamtüberleben							
OS ^b	0,216	NC	0,511	0,172	0,007	0,299	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Symptomatik^a								
<i>EORTC QLQ-LC13</i>								
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
	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
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
	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	0,161	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
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	0,427	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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 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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	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 Therapie- abbruch	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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	0,184	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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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
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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	0,291	NC	NC	0,253	0,207	0,225	0,760
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
<i>EQ-5D-5L</i>								
Visuelle Analogskala								
bis Woche 24	MMRM-Model	0,054	0,374	0,618	0,092	0,532	0,947	0,258
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,826	NC	0,572	0,579	0,511	0,845	0,250
	Verbesserungsrate	0,720	NC	NC	0,942	0,788	0,296	0,810
	MMRM-Model	0,115	0,731	0,311	0,199	0,530	0,468	0,394

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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	Zeit bis zur Verschlechterung	0,291	NC	0,590	0,594	0,757	0,979	0,342
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	0,099	NC	NC	NC
Sicherheit^b								
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	0,559	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	0,993	0,618	0,876
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,495	NC	0,152	0,229	0,990	0,578	0,903
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	0,367	NC	0,017	0,274	0,715	0,645	0,558
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,398	NC	0,006	0,220	0,675	0,547	0,500
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms								
Vermin- derte	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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 Studienbeginn (ja vs. nein)	Mutationsstatus vor Studienbeginn (Exon 19 Del vs. L858R vs. unbekannt)	Raucherstatus (jemals vs. nie)
Neutrophilenzahl	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Anämie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Neutropenie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms</i>								
Diarrhö	Häufigkeit	0,260	NC	NC	0,759	0,860	NC	0,340
	Zeit bis zum UE	0,286	NC	NC	0,781	0,902	NC	0,299
	Inzidenzdichteverhältnis	0,281	NC	NC	0,930	0,951	NC	0,387
Trockene Haut	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Paronychie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Husten	Häufigkeit	0,665	NC	0,854	NC	0,664	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,624	NC	0,758	NC	0,634	NC	NC
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,659	NC	0,690	NC	0,660	NC	NC
Aknei- forme Derma- titis	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
Juckreiz	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
Rücken- schmer- zen	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
Nasopha- ryngitis	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Infektion der oberen Atem- wege	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
Übelkeit	Häufigkeit	0,159	NC	0,033	0,697	0,795	0,060	0,976
	Zeit bis zum UE	0,151	NC	0,033	0,555	0,983	0,123	0,973
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,064	NC	0,011	0,333	0,728	0,045	0,765
Vermin- derter Appetit	Häufigkeit	0,784	NC	0,200	0,088	0,678	0,930	0,222
	Zeit bis zum UE	0,714	NC	0,204	0,195	0,624	0,787	0,338
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,686	NC	0,134	0,241	0,857	0,787	0,343
Verstop- fung	Häufigkeit	0,426	NC	0,714	0,054	0,352	0,955	0,371
	Zeit bis zum UE	0,600	NC	0,948	0,062	0,295	0,689	0,510
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,633	NC	0,832	0,040	0,252	0,472	0,427
Fatigue	Häufigkeit	0,082	NC	0,340	0,150	0,337	0,621	0,030
	Zeit bis zum UE	0,104	NC	0,247	0,174	0,344	0,739	0,027
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,091	NC	0,200	0,170	0,397	0,739	0,007
Anämie	Häufigkeit	0,175	NC	0,359	NC	NC	0,106	NC
	Zeit bis zum UE	0,135	NC	0,269	NC	NC	0,075	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,108	NC	0,231	NC	NC	0,028	NC
Erbrechen	Häufigkeit	0,039	NC	0,350	0,062	0,540	0,366	0,852
	Zeit bis zum UE	0,039	NC	0,368	0,044	0,485	0,602	0,819
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,031	NC	0,366	0,024	0,597	0,744	0,787
Stomatitis	Häufigkeit	0,015	NC	0,985	0,900	0,524	NC	0,895
	Zeit bis zum UE	0,011	NC	0,946	0,716	0,464	NC	0,924
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,011	NC	0,896	0,631	0,472	NC	0,996
Vermin- derte Thrombo- zytenzahl	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
Asthenie	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
Dyspnö	Häufigkeit	NC	NC	0,830	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	0,915	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichte- verhältnis	NC	NC	0,969	NC	NC	NC	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Neutro- penie	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
Vermin- derte Neutro- philenzahl	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
Erhöhte Alanin- amino- trans- ferase	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
Erhöhte Aspartat- amino- trans- ferase	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
Kopf- schmer- zen	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
Fieber	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
	Inzidenzdichte- verhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Peri- pheres Ödem	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
Unwohl- sein	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
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>								
Inter- stitielle Lungen- erkrankung und Pneu- monie	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
Kardiale Effekte (QT)	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
Kardiale Effekte	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
(Herz- versagen)	Inzidenzdichte- verhältnis	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Diarrhö	Häufigkeit	0,260	NC	NC	0,759	0,860	NC	0,340
	Zeit bis zum UE	0,286	NC	NC	0,781	0,902	NC	0,299
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,281	NC	NC	0,930	0,951	NC	0,387
Haut- effekte	Häufigkeit	0,617	NC	0,772	0,570	0,374	0,714	0,931
	Zeit bis zum UE	0,809	NC	0,650	0,528	0,214	0,779	0,959
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,716	NC	0,602	0,238	0,152	0,923	0,998
Inflammatorische Ereignisse des oberen Magen- Darm- Traktes	Häufigkeit	0,047	NC	0,402	0,485	0,806	0,990	0,090
	Zeit bis zum UE	0,032	NC	0,491	0,720	0,697	0,920	0,095
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,025	NC	0,514	0,802	0,685	0,764	0,101
Nagel- effekte	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
Augen- effekte	Häufigkeit	0,576	NC	0,697	NC	0,993	0,059	NC
	Zeit bis zum UE	0,640	NC	0,703	NC	0,915	0,076	NC

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,665	NC	0,654	NC	0,948	0,099	NC
Hämorrhagien	Häufigkeit	0,462	NC	NC	NC	0,813	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,444	NC	NC	NC	0,864	NC	NC
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,393	NC	NC	NC	0,846	NC	NC
Embolischer Schlag- anfall und venöse Thrombo- embolien	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
Thrombo- embolien	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
Hämatolo- gisch	Häufigkeit	0,669	NC	0,399	0,595	0,084	0,294	0,042
	Zeit bis zum UE	0,657	NC	0,543	0,391	0,097	0,238	0,072
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,738	NC	0,504	0,223	0,073	0,079	0,060
Febrile Neutro- penie	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Knochen mark- suppres- sion	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
Renal	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
Asthenie	Häufigkeit	0,020	NC	0,528	0,519	0,033	0,671	0,304
	Zeit bis zum UE	0,043	NC	0,302	0,580	0,025	0,960	0,352
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,019	NC	0,167	0,549	0,031	0,987	0,256
Anorexie	Häufigkeit	0,784	NC	0,200	0,088	0,678	0,930	0,222
	Zeit bis zum UE	0,714	NC	0,204	0,195	0,624	0,787	0,338
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,686	NC	0,134	0,241	0,857	0,787	0,343
Übelkeit	Häufigkeit	0,159	NC	0,033	0,697	0,795	0,060	0,976
	Zeit bis zum UE	0,151	NC	0,033	0,555	0,983	0,123	0,973
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,064	NC	0,011	0,333	0,728	0,045	0,765
Erbrechen	Häufigkeit	0,039	NC	0,350	0,062	0,540	0,366	0,852
	Zeit bis zum UE	0,039	NC	0,368	0,044	0,485	0,602	0,819

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,031	NC	0,366	0,024	0,597	0,744	0,787
Verstop- fung	Häufigkeit	0,426	NC	0,714	0,054	0,352	0,955	0,371
	Zeit bis zum UE	0,600	NC	0,948	0,062	0,295	0,689	0,510
	Inzidenzdichte- verhältnis	0,633	NC	0,832	0,040	0,252	0,472	0,427
Verdau- ungs- störung und Sod- brennen	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
Ge- schmacks- störung	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
Neuro- pathie	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
Alopezie	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

Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

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)
Infek- tionen	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
<p>a: Datenschnitt DCO1: 15.04.2016 b: Datenschnitt DCO2: 02.09.2016</p> <p>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; J: Jahre; M: Monate; m: männlich; NC: Nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrte; OS: Gesamtüberleben; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; w: weiblich.</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>								

In der folgenden Tabelle (S. 197 in Modul 4A) sind die Interaktionstests, aus welchen sich Hinweise und Belege auf Subgruppeninteraktionen ableiten lassen, dargestellt. Die Daten entsprechen denen bereits mit der Einreichung des Dossiers (Ablage in Modul 5) am 28.04.2017 übermittelten Daten. Etwaige Diskrepanzen zu Modul 4A ergeben sich durch Übertragungsfehler in dem zum 28.04.2017 eingereichten Dossier. Die folgende Tabelle ist die Basis für die in diesem Dokument im Weiteren aufgeführten Subgruppenanalysen und wird daher detailliert dargestellt:

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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)	
Gesamtüberleben						
OS ^b	0,657	0,473	0,972	0,574	0,972	
Morbidität						
PFS ^a	0,066	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	0,073	0,848	0,490	0,984	0,579	
DCR ^a	0,174	0,077	0,411	0,160	0,269	
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dysphagie ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,664	0,854	0,925	0,463	0,080
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,378	0,034	0,095	0,779	0,979
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,410	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,353	0,018	0,506	0,258	0,368
	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Dyspnoe ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,325	0,866	0,421	0,645	0,607
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,386	0,576	0,697	0,608	0,365
	Verbesserungsrate	0,313	0,925	NC	0,312	0,812
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,757	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,472	0,915	0,798	0,340	0,375
	Verbesserungsrate	0,433	0,556	NC	0,190	0,910
Haarausfall ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,396	0,049	0,191	0,344	0,004
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,709	0,643	NC	0,949	0,919
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,300	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,183	0,112	NC	0,818	0,301
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Hämoptyse ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,127	0,659	0,595	0,159	0,632
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,253	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	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	0,833	0,208	0,286	0,207	0,474
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,639	0,556	0,265	0,603	0,754
	Verbesserungsrate	0,390	0,770	0,481	0,985	0,081

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,170	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,781	0,656	0,531	0,751	0,766
	Verbesserungsrate	0,249	0,907	NC	0,992	0,277
Periphere Neuropathie ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,221	0,630	0,093	0,761	0,147
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,668	0,980	NC	0,303	0,987
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,608	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,531	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	0,538	0,118	0,240	0,375	0,443
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,602	0,218	NC	0,901	0,872
	Verbesserungsrate	0,254	0,897	NC	0,944	0,911
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,533	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,853	0,117	NC	0,661	0,341
	Verbesserungsrate	0,877	0,960	NC	NC	0,927
Schmerzen in anderen Körperteilen ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,436	0,458	0,749	0,420	0,484
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,661	0,076	0,093	0,652	0,876
	Verbesserungsrate	0,547	0,286	NC	0,464	0,683
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,370	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,561	0,185	0,051	0,756	0,807
	Verbesserungsrate	0,777	0,841	NC	NC	0,491

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Schmerzen in der Brust ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,087	0,669	0,415	0,927	0,557
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,290	0,910	0,898	0,614	0,577
	Verbesserungsrate	0,003	0,807	NC	0,845	0,417
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,636	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,233	0,607	0,976	0,433	0,540
	Verbesserungsrate	0,050	0,883	NC	0,482	NC
Schmerzmedikation ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,119	0,510	1,000	0,130	0,694
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	0,164	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	0,084	0,243	0,364	0,056	0,421
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,005	0,793	0,652	0,138	0,906
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,018	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,017	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	0,467	0,110	0,789	0,764	0,323
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,431	0,107	0,354	0,742	0,662
	Verbesserungsrate	0,138	0,697	NC	0,647	0,677

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,607	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,737	0,066	0,227	0,573	0,687
	Verbesserungsrate	0,464	0,646	NC	0,419	0,381
Übelkeit und Erbrechen ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,749	0,044	0,092	0,416	0,148
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,558	0,249	0,063	0,088	0,017
	Verbesserungsrate	0,748	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,301	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,551	0,216	0,063	0,467	0,015
	Verbesserungsrate	0,694	NC	NC	NC	NC
Schmerzen ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,431	0,496	0,752	0,748	0,946
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,715	0,666	NC	0,400	0,333
	Verbesserungsrate	0,246	0,599	NC	0,100	0,662
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,393	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,737	0,667	NC	0,551	0,869
	Verbesserungsrate	0,744	0,295	NC	0,182	0,499
EORTC QLQ-C30 – Einzelsymptome						
Appetitverlust ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,788	0,290	0,191	0,859	0,981
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,287	0,933	NC	0,862	0,462
	Verbesserungsrate	0,618	0,873	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,825	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,443	0,690	NC	0,760	0,271
	Verbesserungsrate	0,924	0,776	NC	NC	NC

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Diarrhö ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,073	0,102	0,210	0,928	0,134
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,428	0,805	NC	0,298	0,768
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,857	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	NC	NC	NC	NC	NC
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,087	0,096	0,705	0,832	0,959
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,293	0,048	NC	0,558	0,553
	Verbesserungsrate	0,377	0,487	NC	0,799	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,669	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,167	0,035	NC	0,084	0,759
	Verbesserungsrate	0,510	NC	NC	0,523	NC
Finanzielle Schwierigkeiten ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,201	0,917	0,575	0,955	0,653
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,805	0,697	NC	0,465	0,779
	Verbesserungsrate	NC	0,036	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,789	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,649	NC	NC	0,649	0,560
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Schlaflosigkeit ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,571	0,030	0,888	0,761	0,099
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,474	0,792	NC	0,928	0,437
	Verbesserungsrate	0,591	0,471	NC	0,884	NC

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,341	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,257	0,923	NC	0,522	0,589
	Verbesserungsrate	0,897	NC	NC	NC	NC
Verstopfung ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,588	0,590	0,391	0,866	0,895
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,304	0,925	NC	0,937	0,463
	Verbesserungsrate	0,783	NC	NC	0,570	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,830	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,332	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	0,012	0,276	0,590	0,556	0,322
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,756	0,035	NC	0,878	0,032
	Verbesserungsrate	0,192	0,445	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,256	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,231	0,065	NC	0,342	0,094
	Verbesserungsrate	0,140	0,719	NC	NC	0,884
Physische Funktion ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,827	0,288	0,993	0,898	0,244
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,184	0,062	NC	0,569	0,012
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,465	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,196	0,020	NC	0,732	0,020
	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Rollenfunktion ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,745	0,342	0,836	0,981	0,675
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,438	0,555	NC	0,999	0,844
	Verbesserungsrate	0,664	NC	NC	NC	NC
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,885	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,895	0,124	0,376	0,756	0,992
	Verbesserungsrate	0,680	NC	NC	NC	0,085
Emotionale Funktion ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,886	0,298	0,699	0,909	0,915
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,868	0,487	NC	0,688	0,194
	Verbesserungsrate	0,092	0,507	NC	0,866	0,874
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,486	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,715	NC	NC	0,898	0,562
	Verbesserungsrate	0,815	0,908	NC	0,727	0,075
Kognitive Funktion ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,092	0,458	0,801	0,634	0,100
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,148	0,859	0,845	0,353	0,176
	Verbesserungsrate	0,903	0,850	NC	NC	0,613
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,250	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,566	0,463	0,623	0,331	0,185
	Verbesserungsrate	0,688	0,657	NC	NC	0,465
Soziale Funktion ^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,854	0,049	0,996	0,690	0,356
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,672	0,233	0,509	0,429	0,264
	Verbesserungsrate	0,945	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	NC	NC	NC	0,765	NC
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,896	0,061	0,892	0,495	0,142
	Verbesserungsrate	0,858	0,998	NC	NC	0,770
EQ-5D-5L						
Visuelle Analogskala^a						
bis Woche 24	MMRM-Model	0,140	0,740	0,847	0,663	0,980
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,527	0,591	NC	0,827	0,749
	Verbesserungsrate	0,227	0,567	NC	0,209	0,621
bis Therapieabbruch	MMRM-Model	0,337	0,218	0,563	0,773	0,534
	Zeit bis zur Verschlechterung	0,901	0,552	0,473	0,811	0,944
	Verbesserungsrate	NC	NC	NC	NC	NC
Sicherheit						
UE ^b	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	0,179	0,286	0,912	0,224	0,921
	Inzidenzdichteverhältnis	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	0,786	0,999	0,332	0,284	0,406
	Inzidenzdichteverhältnis	0,752	0,969	0,328	0,339	0,279
Therapieabbruch aufgrund UE ^b	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	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	0,673	0,733	0,280	0,109	0,606
	Inzidenzdichteverhältnis	0,716	0,798	0,257	0,104	0,391

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Sicherheit^b						
<i>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% auf Ebene der Preferred terms</i>						
Verminderte Neutrophilenzahl	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Anämie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Neutropenie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms</i>						
Diarrhö	Häufigkeit	NC	0,662	NC	0,121	0,978
	Zeit bis zum UE	NC	0,778	NC	0,155	0,767
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	0,978	NC	0,183	0,584
Trockene Haut	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Paronychie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Husten	Häufigkeit	NC	NC	NC	0,533	0,119
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	0,525	0,164
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	0,444	0,217

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Akneiforme Dermatitis	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Juckreiz	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Rückenschmerzen	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Nasopharyngitis	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Infektion der oberen Atemwege	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Übelkeit	Häufigkeit	0,685	0,038	0,019	0,083	0,186
	Zeit bis zum UE	0,676	0,055	0,019	0,141	0,154
	Inzidenzdichteverhältnis	0,739	0,054	0,012	0,149	0,326
Verminderter Appetit	Häufigkeit	0,528	0,156	NC	0,229	0,025
	Zeit bis zum UE	0,456	0,209	NC	0,244	0,045
	Inzidenzdichteverhältnis	0,419	0,199	NC	0,155	0,058
Verstopfung	Häufigkeit	0,963	0,535	0,939	0,467	0,045
	Zeit bis zum UE	0,758	0,432	0,979	0,261	0,114
	Inzidenzdichteverhältnis	0,690	0,263	0,942	0,143	0,263

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Fatigue	Häufigkeit	0,429	0,644	0,251	0,355	0,002
	Zeit bis zum UE	0,363	0,414	0,147	0,444	0,003
	Inzidenzdichteverhältnis	0,284	0,179	0,098	0,581	0,004
Anämie	Häufigkeit	0,914	0,767	NC	0,116	0,032
	Zeit bis zum UE	0,950	0,517	NC	0,089	0,026
	Inzidenzdichteverhältnis	0,797	0,405	NC	0,047	0,014
Erbrechen	Häufigkeit	NC	0,079	NC	0,023	NC
	Zeit bis zum UE	NC	0,116	NC	0,037	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	0,136	NC	0,046	NC
Stomatitis	Häufigkeit	NC	0,818	0,865	0,915	0,597
	Zeit bis zum UE	NC	0,995	0,885	0,850	0,469
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	0,891	0,997	0,700	0,312
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Asthenie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnö	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Neutropenie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Verminderte Neutrophilenzahl	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Erhöhte Alaninaminotransferase	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Erhöhte Aspartataminotransferase	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Kopfschmerzen	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Fieber	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Peripheres Ödem	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Unwohlsein	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>						
Intersti-tielle	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Lungen-erkrankung und Pneumonie	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Kardiale Effekte (QT)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Kardiale Effekte (Herzversagen)	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Diarrhö	Häufigkeit	NC	0,662	NC	0,121	0,978
	Zeit bis zum UE	NC	0,778	NC	0,155	0,767
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	0,978	NC	0,183	0,584
Haut-effekte	Häufigkeit	0,288	NC	NC	0,177	0,495
	Zeit bis zum UE	0,222	NC	NC	0,106	0,474
	Inzidenzdichteverhältnis	0,328	NC	NC	0,064	0,249
Inflam-matorische Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes	Häufigkeit	0,341	0,825	0,441	0,815	0,495
	Zeit bis zum UE	0,308	0,603	0,445	0,921	0,349
	Inzidenzdichteverhältnis	0,395	0,504	0,316	0,883	0,221
Nagel-effekte	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Augen-effekte	Häufigkeit	0,433	0,742	0,547	0,091	0,960
	Zeit bis zum UE	0,440	0,995	0,432	0,131	0,892
	Inzidenzdichteverhältnis	0,475	0,893	0,313	0,179	0,776

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Hämorrhagien	Häufigkeit	0,530	NC	NC	0,438	NC
	Zeit bis zum UE	0,507	NC	NC	0,370	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	0,584	NC	NC	0,376	NC
Embolischer Schlaganfall und venöse Thromboembolien	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Thromboembolien	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Hämatologisch	Häufigkeit	0,936	0,343	0,592	0,832	0,013
	Zeit bis zum UE	0,974	0,150	0,648	0,625	0,005
	Inzidenzdichteverhältnis	0,554	0,099	0,492	0,291	<0,001
Febrile Neutropenie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Knochenmarksuppression	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Renal	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Asthenie	Häufigkeit	0,921	0,327	0,273	0,238	0,005
	Zeit bis zum UE	0,894	0,150	0,139	0,196	0,009
	Inzidenzdichteverhältnis	0,892	0,040	0,040	0,118	0,004

Endpunkt		Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn (<30 Tage vs. ≥30 Tage vor der ersten Dosis)	Geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Anorexie	Häufigkeit	0,528	0,156	NC	0,229	0,025
	Zeit bis zum UE	0,456	0,209	NC	0,244	0,045
	Inzidenzdichteverhältnis	0,419	0,199	NC	0,155	0,058
Übelkeit	Häufigkeit	0,685	0,038	0,019	0,083	0,186
	Zeit bis zum UE	0,676	0,055	0,019	0,141	0,154
	Inzidenzdichteverhältnis	0,739	0,054	0,012	0,149	0,326
Erbrechen	Häufigkeit	NC	0,079	NC	0,023	NC
	Zeit bis zum UE	NC	0,116	NC	0,037	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	0,136	NC	0,046	NC
Verstopfung	Häufigkeit	0,963	0,535	0,939	0,467	0,045
	Zeit bis zum UE	0,758	0,432	0,979	0,261	0,114
	Inzidenzdichteverhältnis	0,690	0,263	0,942	0,143	0,263
Verdauungsstörung und Sodbrennen	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Geschmacksstörung	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Neuropathie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
Alopezie	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	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 Kombinationschemotherapie vor Randomisierung: Carboplatin vs. Cisplatin	Region (Asien vs. Nordamerika vs. Europa vs. restliche Welt)	T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	WHO PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
Infektionen	Häufigkeit	NC	NC	NC	NC	NC
	Zeit bis zum UE	NC	NC	NC	NC	NC
	Inzidenzdichteverhältnis	NC	NC	NC	NC	NC
<p>a: Datenschnitt DCO1: 15.04.2016 b: Datenschnitt DCO2: 02.09.2016</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ctDNA: Circulating Tumor DNA; DCO: Datenschnitt; DCR: Krankheitskontrollrate; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EGFR: Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; NC: Nicht berechenbar; ORR: Objektive Ansprechrates; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

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. Ein p-Wert ≤0,2 wurde als *Hinweis* auf effektmodifizierende Effekte innerhalb der Subgruppen gewertet.

In der Gesamtschau zeigte sich in nur 8% aller insgesamt 4.164 durchgeführten Interaktionstests ein *Hinweis* auf eine Interaktion. Ein *Beleg* auf eine Interaktion konnte in lediglich 3% aller durchgeführten Interaktionstests gezeigt werden.

4.3.1.3.2.1 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Alter

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-71: Einzelergebnisse Subgruppenanalysen zur Kategorie Alter

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
<i>EORTC QLQ-LC13</i>						
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,169</i>						
<65 J.	136	59 (43,4)	65	46 (70,8)	HR: 0,36 (0,25; 0,54)	<0,001
≥65 J.	92	45 (48,9)	49	34 (69,4)	HR: 0,55 (0,35; 0,86)	0,010
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,090</i>						
<65 J.	136	64 (47,1)	65	41 (63,1)	HR: 0,36 (0,24; 0,55)	<0,001
≥65 J.	92	54 (58,7)	49	32 (65,3)	HR: 0,61 (0,39; 0,95)	0,029
Haarausfall						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,052</i>						
<65 J.	165	138	77	65	MWD: -6,14 (-9,05; -3,24)	<0,001
≥65 J.	114	90	63	48	-1,67 (-5,13; 1,80)	0,345
Hämoptyse						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,104</i>						
<65 J.	165	138	77	65	MWD: -1,80 (-2,95; -0,66)	0,002
≥65 J.	114	90	63	48	MWD: -0,32 (-1,70; 1,05)	0,645
Husten						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,126</i>						
<65 J.	89	62 (69,7)	49	19 (38,8)	OR: 3,63 (1,76; 7,65)	<0,001
≥65 J.	61	36 (59,0)	35	17 (48,6)	OR: 1,52 (0,66; 3,55)	0,322

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Schmerzen in Arm oder Schulter						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,072</i>						
<65 J.	165	138	77	65	MWD: -6,47 (-10,30; - 2,65)	<0,001
≥65 J.	114	90	63	48	MWD: -1,02 (-5,59; 3,55)	0,661
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,173</i>						
<65 J.	135	50 (37,0)	64	30 (46,9)	HR: 0,63 (0,40; 1,00)	0,050
≥65 J.	92	34 (37,0)	48	16 (33,3)	HR: 1,05 (0,59; 1,96)	0,867
Schmerzen in anderen Körperteilen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,103</i>						
<65 J.	165	138	77	65	MWD: -7,00 (-11,27; - 2,74)	0,001
≥65 J.	114	90	63	48	MWD: -1,51 (-6,59; 3,57)	0,559
Schmerzen in der Brust						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,088</i>						
<65 J.	60	33 (55,0)	39	16 (41,0)	OR: 1,76 (0,78; 4,02)	0,173
≥65 J.	24	19 (79,2)	17	6 (35,3)	OR: 6,97 (1,82; 30,86)	0,004
Wunder Mund						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,192</i>						
<65 J.	165	138	77	65	MWD: -1,49 (-5,06; 2,08)	0,411
≥65 J.	114	90	63	48	MWD: -5,17 (-9,43; -0,91)	0,017
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Schmerzen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,190</i>						
<65 J.	139	54 (38,8)	64	19 (29,7)	HR: 0,71 (0,43; 1,23)	0,217

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
≥65 J.	100	50 (50,0)	47	13 (27,7)	HR: 1,21 (0,68; 2,33)	0,529
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Verstopfung						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,112</i>						
<65 J.	43	27 (62,8)	30	11 (36,7)	OR: 2,91 (1,13; 7,87)	0,027
≥65 J.	37	17 (45,9)	16	8 (50,0)	OR: 0,85 (0,26; 2,78)	0,786
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Emotionale Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,138</i>						
<65 J.	145	34 (23,4)	67	16 (23,9)	HR: 0,79 (0,45; 1,48)	0,456
≥65 J.	101	18 (17,8)	47	16 (34,0)	HR: 0,40 (0,20; 0,80)	0,010
EQ-5D-5L Visuelle Analogskala						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,054</i>						
<65 J.	156	127	69	52	MWD: 9,0109 (4,33; 13,70)	<0,001
≥65 J.	107	88	57	34	MWD: 1,7396 (- 3,97; 7,45)	0,549
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,115</i>						
<65 J.	157	127	68	44	MWD: 8,3364 (2,41; 14,26)	0,006
≥65 J.	107	88	55	31	MWD: 2,0518 (- 4,66; 8,76)	0,548
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,001</i>						
<65 J.	165	159 (96,4)	73	72 (98,6)	IDR: 0,217 (0,165; 0,288)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
≥65 J.	114	114 (100)	63	63 (100)	IDR: 0,471 (0,347; 0,644)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥10 %						
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,159</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	OR: 0,19 (0,10; 0,35)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	OR: 0,37 (0,19; 0,71)	0,003
<i>Zeit bis zum UE; p=0,151</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	HR: 0,16 (0,10; 0,26)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	HR: 0,27 (0,16; 0,47)	<0,001
<i>Inzidenzdichtverhältnis; p=0,064</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	IDR: 0,081 (0,050; 0,130)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	IDR: 0,159 (0,093; 0,271)	<0,001
Fatigue						
<i>Häufigkeit; p=0,082</i>						
<65 J.	165	24 (14,5)	73	12 (16,4)	OR: 0,87 (0,41; 1,89)	0,709
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	27 (42,9)	OR: 0,36 (0,18; 0,69)	0,002
<i>Zeit bis zum UE; p=0,104</i>						
<65 J.	165	24 (14,5)	73	12 (16,4)	HR: 0,67 (0,34; 1,38)	0,265
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	27 (42,9)	HR: 0,32 (0,18; 0,56)	<0,001
<i>Inzidenzdichtverhältnis; p=0,091</i>						
<65 J.	165	24 (14,5)	73	12 (16,4)	IDR: 0,378 (0,193; 0,782)	0,010

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	27 (42,9)	IDR: 0,178 (0,102; 0,308)	<0,001
Stomatitis						
<i>Häufigkeit; p=0,015</i>						
<65 J.	165	31 (18,8)	73	8 (11,0)	OR: 1,88 (0,85; 4,60)	0,121
≥65 J.	114	13 (11,4)	63	14 (22,2)	OR: 0,45 (0,19; 1,03)	0,060
<i>Zeit bis zum UE; p=0,011</i>						
<65 J.	165	31 (18,8)	73	8 (11,0)	HR: 1,33 (0,64; 3,13)	0,462
≥65 J.	114	13 (11,4)	63	14 (22,2)	HR: 0,34 (0,16; 0,73)	0,006
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,011</i>						
<65 J.	165	31 (18,8)	73	8 (11,0)	IDR: 0,859 (0,415; 2,007)	0,707
≥65 J.	114	13 (11,4)	63	14 (22,2)	IDR: 0,218 (0,101; 0,466)	<0,001
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,039</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	OR: 0,36 (0,18; 0,72)	0,004
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	OR: 1,21 (0,48; 3,34)	0,691
<i>Zeit bis zum UE; p=0,039</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	HR: 0,26 (0,14; 0,48)	<0,001
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	HR: 0,78 (0,32; 2,06)	0,594
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,031</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	IDR: 0,173 (0,094; 0,318)	<0,001
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	IDR: 0,555 (0,234; 1,453)	0,216

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Anämie						
Häufigkeit; p=0,175						
<65 J.	165	8 (4,8)	73	19 (26,0)	OR: 0,14 (0,06; 0,34)	<0,001
≥65 J.	114	14 (12,3)	63	19 (30,2)	OR: 0,32 (0,15; 0,70)	0,004
<i>Zeit bis zum UE; p=0,135</i>						
<65 J.	165	8 (4,8)	73	19 (26,0)	HR: 0,12 (0,05; 0,26)	<0,001
≥65 J.	114	14 (12,3)	63	19 (30,2)	HR: 0,27 (0,13; 0,53)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,108</i>						
<65 J.	165	8 (4,8)	73	19 (26,0)	IDR: 0,071 (0,029; 0,157)	<0,001
≥65 J.	114	14 (12,3)	63	19 (30,2)	IDR: 0,170 (0,084; 0,338)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Inflammatorische Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes						
Häufigkeit; p=0,047						
<65 J.	165	52 (31,5)	73	14 (19,2)	OR: 1,94 (1,01; 3,90)	0,045
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	17 (27,0)	OR: 0,72 (0,35; 1,49)	0,374
<i>Zeit bis zum UE; p=0,032</i>						
<65 J.	165	52 (31,5)	73	14 (19,2)	HR: 1,31 (0,75; 2,47)	0,356
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	17 (27,0)	HR: 0,52 (0,28; 0,99)	0,045
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,025</i>						
<65 J.	165	52 (31,5)	73	14 (19,2)	IDR: 0,906 (0,517; 1,699)	0,746
≥65 J.	114	24 (21,1)	63	17 (27,0)	IDR: 0,342 (0,185; 0,648)	0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Asthenie						
<i>Häufigkeit; p=0,020</i>						
<65 J.	165	41 (24,8)	73	27 (37,0)	OR: 0,56 (0,31; 1,02)	0,059
≥65 J.	114	34 (29,8)	63	43 (68,3)	OR: 0,20 (0,10; 0,38)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,043</i>						
<65 J.	165	41 (24,8)	73	27 (37,0)	HR: 0,42 (0,26; 0,70)	0,001
≥65 J.	114	34 (29,8)	63	43 (68,3)	HR: 0,22 (0,13; 0,34)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,019</i>						
<65 J.	165	41 (24,8)	73	27 (37,0)	IDR: 0,227 (0,140; 0,372)	<0,001
≥65 J.	114	34 (29,8)	63	43 (68,3)	IDR: 0,103 (0,065; 0,161)	<0,001
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,159</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	OR: 0,19 (0,10; 0,35)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	OR: 0,37 (0,19; 0,71)	0,003
<i>Zeit bis zum UE; p=0,151</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	HR: 0,16 (0,10; 0,26)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	HR: 0,27 (0,16; 0,47)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,064</i>						
<65 J.	165	30 (18,2)	73	39 (53,4)	IDR: 0,081 (0,050; 0,130)	<0,001
≥65 J.	114	26 (22,8)	63	28 (44,4)	IDR: 0,159 (0,093; 0,271)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,039</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	OR: 0,36 (0,18; 0,72)	0,004
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	OR: 1,21 (0,48; 3,34)	0,691
<i>Zeit bis zum UE; p=0,039</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	HR: 0,26 (0,14; 0,48)	<0,001
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	HR: 0,78 (0,32; 2,06)	0,594
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,031</i>						
<65 J.	165	21 (12,7)	73	21 (28,8)	IDR: 0,173 (0,094; 0,318)	<0,001
≥65 J.	114	15 (13,2)	63	7 (11,1)	IDR: 0,555 (0,234; 1,453)	0,216
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsdaten sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

In der Gruppe der <65-Jährigen befanden sich im Osimertinib-Arm 165 von insgesamt 279 Patienten und im Chemotherapie-Arm 77 von insgesamt 140 Patienten. Die restlichen Patienten waren dementsprechend ≥65 Jahre alt.

Für die lungenkrebspezifischen Symptome *Haarausfall*, *Hämoptyse*, *Schmerzen in Arm oder Schulter* sowie *Schmerzen in anderen Körperteilen* ergab sich jeweils zugunsten von Osimertinib bei Betrachtung des Zeitraums von 24 Wochen eine größere Verbesserung im Vergleich zur Baseline in der Gruppe der Unter-65-Jährigen, die statistisch signifikant war. Bei den Über-65-Jährigen war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellbar. Für das Symptom *wunder Mund* zeigte sich eine größere Verbesserung im Vergleich zur Baseline zugunsten von Osimertinib in der Gruppe der Über-65-Jährigen, die statistisch signifikant war. Im Zeitraum bis Woche 24 erreichten die Unter-65-Jährigen nur bei dem Symptom *Verstopfung* statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung um 10 Punkte unter Osimertinib. Eine Verbesserung erreichten die Unter-65-Jährigen bei dem Symptom *Husten* ebenfalls unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger, bezogen auf den gesamten Zeitraum bis zum Therapieabbruch, während bei den Über-65-Jährigen kein Unterschied festzustellen war. Im selben Zeitraum erreichten auch die Über-65-Jährigen unter Osimertinib statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung des Symptoms *Schmerzen in der Brust*, während bei den Unter-65-Jährigen kein Unterschied festzustellen war. Für das Symptom *Schmerzen in Arm oder Schulter* bis zur Woche 24 konnte darüber hinaus eine Verschlechterung bei den Unter-65-Jährigen im Osimertinib-Arm seltener beobachtet und auch statistisch signifikant länger hinausgezögert werden.

In der Bewertung der Differenz der durchschnittlichen Veränderung zur Baseline, erfasst durch die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L, ergab sich nur bei den Unter-65-Jährigen für beide Zeiträume ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Osimertinib.

Die Verschlechterung der *emotionalen Funktion* konnte im Zeitraum bis Woche 24 nur bei den Über-65-Jährigen im Osimertinib-Arm seltener beobachtet und statistisch signifikant länger hinausgezögert werden.

Bei allen übrigen Endpunkten mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion zeigten sich gleichgerichtete Effekte oder in beiden Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Alter zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.2 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-72: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktionster/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effektschätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
<i>EORTC QLQ-LC13</i>						
Dysphagie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,181</i>						
<6 M.	17	15	7	6	MWD: -10,47 (-19,86; -1,08)	0,029
≥6 M.	262	213	133	107	MWD: -3,88 (-6,24; -1,53)	0,001
Periphere Neuropathie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,133</i>						
<6 M.	17	15	7	6	MWD: -11,32 (-22,78; 0,13)	0,053
≥6 M.	262	213	133	107	MWD: -2,28 (-5,15; 0,59)	0,119
Schmerzen in Arm oder Schulter						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,078</i>						
<6 M.	17	15	7	6	MWD: -14,74 (-26,93; -2,55)	0,018
≥6 M.	262	213	133	107	MWD: -3,47 (-6,52; -0,42)	0,026

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktionstest/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effektschätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>EORTC QLQ-C30</i>						
Kognitive Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,163</i>						
<6 M.	17	15	7	4	MWD: -3,84 (-17,71; 10,04)	0,587
≥6 M.	262	224	133	93	MWD: 6,24 (3,27; 9,21)	<0,001
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,020</i>						
<6 M.	17	17 (100)	6	5 (83,3)	IDR: 0,840 (0,332; 2,554)	0,735
≥6 M.	262	256 (97,7)	130	130 (100)	IDR: 0,274 (0,222; 0,339)	<0,001
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; M: Monate; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Im Osimertinib-Arm wurden 17 Patienten weniger als 6 Monate lang mit einem EGFR-TKI behandelt, im Chemotherapie-Arm waren dies 7 Patienten. Entsprechend wurden 262 Patienten bzw. 133 Patienten länger als 6 Monate mit einem EGFR-TKI behandelt, bevor sie in die Studie AURA3 eingeschlossen wurden. Einzig für die Endpunkte *kognitive Funktion* (MMRM-Model

bis Woche 24) und *jegliche unerwünschte Ereignisse* (Inzidenzdichteverhältnis) zeigte sich ein tatsächlicher Unterschied zwischen den beiden Subgruppen, der jeweils für die Subgruppe ≥ 6 Monate statistisch signifikant zugunsten von Osimertinib und für die Subgruppe < 6 Monate nicht statistisch signifikant war.

Für die restlichen Endpunkte mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion ergab sich entweder in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Osimertinib und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder es handelte sich um gleichgerichtete Effekte.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Dauer der vorherigen EGFR-TKI-Behandlung zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.3 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Ethnie

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-73: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Ethnie

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
PFS; $p=0,127$						
Asiatisch	182	87 (47,8)	92	75 (81,5)	HR: 0,32 (0,24; 0,44)	<0,001
Nicht asiatisch	97	53 (54,6)	48	35 (72,9)	HR: 0,48 (0,32; 0,75)	0,001
TFST, $p=0,140$						
Asiatisch	182	81 (44,5)	92	78 (84,8)	HR: 0,21 (0,15; 0,29)	<0,001
Nicht asiatisch	97	50 (51,5)	48	39 (81,3)	HR: 0,31 (0,20; 0,48)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
<i>EORTC QLQ-LC13</i>						
Husten						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,170</i>						
Asiatisch	159	58 (36,5)	75	36 (48,0)	HR: 0,63 (0,42; 0,96)	0,032
Nicht asiatisch	56	27 (48,2)	31	13 (41,9)	HR: 1,08 (0,57; 2,16)	0,825
Schmerzen in anderen Körperteilen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,101</i>						
Asiatisch	166	73 (44,0)	79	39 (49,4)	HR: 0,78 (0,53; 1,16)	0,215
Nicht asiatisch	59	25 (42,4)	31	21 (67,7)	HR: 0,43 (0,24; 0,78)	0,006
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,060</i>						
Asiatisch	166	84 (50,6)	79	34 (43,0)	HR: 0,85 (0,57; 1,28)	0,424
Nicht asiatisch	59	29 (49,2)	31	20 (64,5)	HR: 0,43 (0,24; 0,78)	0,006
<i>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</i>						
Übelkeit und Erbrechen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,080</i>						
Asiatisch	177	46 (26,0)	83	41 (49,4)	HR: 0,37 (0,24; 0,57)	<0,001
Nicht asiatisch	69	24 (34,8)	33	13 (39,4)	HR: 0,75 (0,38; 1,51)	0,404
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,046</i>						
Asiatisch	177	49 (27,7)	83	34 (41,0)	HR: 0,28 (0,18; 0,44)	<0,001
Nicht asiatisch	69	24 (24,8)	33	10 (30,3)	HR: 0,65 (0,32; 1,43)	0,270
Schmerzen						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,186</i>						
Asiatisch	105	64 (61,0)	55	28 (50,9)	OR: 1,51 (0,78; 2,92)	0,223
Nicht asiatisch	46	27 (58,7)	24	7 (29,2)	OR: 3,45 (1,24; 10,47)	0,018

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Appetitverlust						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,115</i>						
Asiatisch	176	58 (33,0)	79	40 (50,6)	HR: 0,44 (0,30; 0,66)	<0,001
Nicht asiatisch	61	16 (29,5)	28	11 (39,3)	HR: 0,88 (0,42; 1,95)	0,743
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,195</i>						
Asiatisch	72	36 (50,0)	43	14 (32,6)	OR: 2,07 (0,95; 4,64)	0,066
Nicht asiatisch	36	25 (69,4)	17	5 (29,4)	OR: 5,45 (1,62; 20,85)	0,006
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,049</i>						
Asiatisch	170	47 (27,6)	79	34 (43,0)	HR: 0,46 (0,30; 0,72)	<0,001
Nicht asiatisch	63	16 (25,4)	33	7 (21,2)	HR: 1,22 (0,51; 3,19)	0,667
Schlaflosigkeit						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,034</i>						
Asiatisch	169	45 (26,6)	79	33 (41,8)	HR: 0,44 (0,28; 0,70)	<0,001
Nicht asiatisch	62	21 (33,9)	30	8 (26,7)	HR: 1,18 (0,54; 2,83)	0,691
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,083</i>						
Asiatisch	169	54 (32,0)	79	21 (26,6)	HR: 0,53 (0,33; 0,91)	0,022
Nicht asiatisch	62	28 (45,2)	30	7 (23,3)	HR: 1,23 (0,57; 3,06)	0,623
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Rollenfunktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24), p=0,151</i>						
Asiatisch	175	69 (39,4)	81	45 (55,6)	HR: 0,45 (0,31; 0,66)	<0,001
Nicht asiatisch	64	25 (39,1)	29	12 (41,4)	HR: 0,80 (0,41; 1,68)	0,546

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Sicherheit						
SUE						
<i>Häufigkeit; p=0,182</i>						
Asiatisch	182	27 (14,8)	89	19 (21,3)	OR: 0,64 (0,34; 1,24)	0,186
Nicht asiatisch	97	38 (39,2)	47	16 (34,0)	OR: 1,25 (0,61; 2,62)	0,549
<i>Zeit bis zum UE; p=0,166</i>						
Asiatisch	182	27 (14,8)	89	19 (21,3)	HR: 0,35 (0,19; 0,65)	0,001
Nicht asiatisch	97	38 (39,2)	47	16 (34,0)	HR: 0,63 (0,35; 1,17)	0,141
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,152</i>						
Asiatisch	182	27 (14,8)	89	19 (21,3)	IDR: 0,302 (0,169; 0,552)	<0,001
Nicht asiatisch	97	38 (39,2)	47	16 (34,0)	IDR: 0,553 (0,314; 1,019)	0,057
UE CTCAE Grad ≥3						
<i>Häufigkeit; p=0,041</i>						
Asiatisch	182	43 (23,6)	89	43 (48,3)	OR: 0,33 (0,19; 0,57)	<0,001
Nicht asiatisch	97	39 (40,2)	47	21 (44,7)	0,83 (0,41; 1,69)	0,610
<i>Zeit bis zum UE; p=0,017</i>						
Asiatisch	182	43 (23,6)	89	43 (48,3)	HR: 0,22 (0,14; 0,34)	<0,001
Nicht asiatisch	97	39 (40,2)	47	21 (44,7)	HR: 0,50 (0,30; 0,87)	0,016
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,006</i>						
Asiatisch	182	43 (23,6)	89	43 (48,3)	IDR: 0,155 (0,101; 0,237)	<0,001
Nicht asiatisch	97	39 (40,2)	47	21 (44,7)	IDR: 0,394 (0,234; 0,681)	0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥ 10 %						
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,033</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	OR: 0,18 (0,10; 0,32)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	OR: 0,50 (0,24; 1,07)	0,073
<i>Zeit bis zum UE; p=0,033</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	HR: 0,15 (0,10; 0,24)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	HR: 0,35 (0,19; 0,66)	0,002
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,011</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	IDR: 0,079 (0,050; 0,122)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	IDR: 0,210 (0,114; 0,394)	<0,001
Appetitverlust						
<i>Häufigkeit; p=0,200</i>						
Asiatisch	182	41 (22,5)	89	39 (43,8)	OR: 0,37 (0,22; 0,64)	<0,001
Nicht asiatisch	97	16 (16,5)	47	10 (21,3)	OR: 0,73 (0,31; 1,81)	0,489
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,134</i>						
Asiatisch	182	41 (22,5)	89	39 (43,8)	IDR: 0,160 (0,103; 0,248)	<0,001
Nicht asiatisch	97	16 (16,5)	47	10 (21,3)	IDR: 0,316 (0,146; 0,722)	0,008
Fatigue						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,200</i>						
Asiatisch	182	23 (12,6)	89	23 (25,8)	IDR: 0,186 (0,104; 0,334)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Nicht asiatisch	97	25 (25,8)	47	16 (34,0)	IDR: 0,325 (0,175; 0,621)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Anorexie						
<i>Häufigkeit; p=0,200</i>						
Asiatisch	182	41 (22,5)	89	39 (43,8)	OR: 0,37 (0,22; 0,64)	<0,001
Nicht asiatisch	97	16 (16,5)	47	10 (21,3)	OR: 0,73 (0,31; 1,81)	0,489
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,134</i>						
Asiatisch	182	41 (22,5)	89	39 (43,8)	IDR: 0,160 (0,103; 0,248)	<0,001
Nicht asiatisch	97	16 (16,5)	47	10 (21,3)	IDR: 0,316 (0,146; 0,722)	0,008
Asthenie						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,167</i>						
Asiatisch	182	37 (20,3)	89	41 (46,1)	IDR: 0,124 (0,079; 0,193)	<0,001
Nicht asiatisch	97	38 (39,2)	47	29 (61,7)	IDR: 0,197 (0,122; 0,321)	<0,001
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,033</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	OR: 0,18 (0,10; 0,32)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	OR: 0,50 (0,24; 1,07)	0,073
<i>Zeit bis zum UE; p=0,033</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	HR: 0,15 (0,10; 0,24)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	HR: 0,35 (0,19; 0,66)	0,002

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,011</i>						
Asiatisch	182	33 (18,1)	89	49 (55,1)	IDR: 0,079 (0,050; 0,122)	<0,001
Nicht asiatisch	97	23 (23,7)	47	18 (38,3)	IDR: 0,210 (0,114; 0,394)	<0,001
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Insgesamt waren im Osimertinib-Arm 182 von 279 Patienten und im Chemotherapie-Arm 92 von 140 Patienten von asiatischer Abstammung. Bei den Symptomen *Schmerzen* und *Appetitverlust* konnte im Zeitraum bis Woche 24 eine Verbesserung um 10 Punkte statistisch signifikant häufiger bei den nicht-asiatischen Studienteilnehmern im Osimertinib-Arm erreicht werden, während bei den Asiaten kein Unterschied festzustellen war. Die Verschlechterung des Symptoms *Schmerzen in anderen Körperteilen* konnte in beiden Zeiträumen ebenfalls nur in der Gruppe der nicht-asiatischen Studienteilnehmer bei Osimertinib statistisch signifikant länger hinausgezögert werden.

Die asiatischen Studienteilnehmer im Osimertinib-Arm profitierten bei der Zeit bis zur Verschlechterung jeweils in den Symptomen *Husten* (bis Woche 24), *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Appetitverlust* (bis Woche 24), *Dyspnoe* (bis Woche 24) und *Schlaflosigkeit* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch). Auch in der *Rollenfunktion* konnte bei den Asiaten im Osimertinib-Arm eine Verschlechterung im Zeitraum bis Woche 24 statistisch signifikant länger hinausgezögert werden

Bei den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* zeigte sich ein Vorteil in beiden zeitadjustierten Auswertungen bei den asiatischen Studienteilnehmern zugunsten von Osimertinib. Nicht-asiatische Patienten wiesen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Bei den *unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3* profitierten lediglich die asiatischen Studienteilnehmer stärker von Osimertinib in den Analysen der Häufigkeiten sowie der Zeit bis zum Ereignis.

Bei den übrigen Endpunkten mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion konnten entweder gleichgerichtete Effekte oder gar kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Ethnie zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.4 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Geschlecht

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Geschlecht

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesamtüberleben						
OS, $p=0,172$						
männlich	107	30 (28,0)	43	11 (25,6)	HR: 1,07 (0,55; 2,23)	0,850
weiblich	172	39 (22,7)	97	29 (29,9)	HR: 0,60 (0,37; 0,98)	0,041
Morbidität						
PFS2, $p=0,071$						
männlich	107	50 (46,7)	43	17 (39,5)	HR: 1,59 (0,93; 2,84)	0,090
weiblich	172	70 (40,7)	97	45 (46,4)	HR: 0,87 (0,60; 1,27)	0,459
TDT, $p=0,103$						
männlich	107	62 (57,9)	43	39 (90,7)	HR: 0,28 (0,19; 0,42)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
weiblich	172	91 (52,9)	97	92 (94,8)	HR: 0,19 (0,14; 0,25)	<0,001
ORR, $p=0,067$						
männlich	107	73 (68,2)	43	18 (41,9)	OR: 2,98 (1,45; 6,27)	0,003
weiblich	172	124 (72,1)	97	26 (26,8)	OR: 7,05 (4,08; 12,52)	<0,001
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dyspnoe						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); $p=0,062$</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: -3,57 (-8,19; 1,06)	0,130
weiblich	172	136	97	79	MWD: -8,97 (-12,26; - 5,68)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); $p=0,074$</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: -0,60 (-5,43; 4,24)	0,809
weiblich	172	136	97	78	MWD: -5,80 (-9,40; -2,19)	0,002
Hämoptyse						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); $p=0,035$</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: 0,12 (-1,39; 1,64)	0,873
weiblich	172	136	97	79	MWD: -1,89 (-2,98; -0,80)	<0,001
Husten						
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); $p=0,161$</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: 0,74 (-5,28; 6,76)	0,810
weiblich	172	136	97	78	MWD: -4,20 (-8,80; 0,40)	0,073
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); $p=0,144$</i>						
männlich	58	37 (63,8)	25	14 (56,0)	OR: 1,38 (0,53; 3,60)	0,505

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
weiblich	92	61 (66,3)	59	22 (37,3)	OR: 3,31 (1,69; 6,63)	<0,001
Schmerzen in Arm oder Schulter						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,061</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: 0,15 (-4,89; 5,18)	0,955
weiblich	172	136	97	79	MWD: -5,77 (-9,37; -2,17)	0,002
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,035</i>						
männlich	31	17 (54,8)	12	10 (83,3)	OR: 0,24 (0,03; 1,12)	0,071
weiblich	59	36 (61,0)	40	20 (50,0)	OR: 1,57 (0,70; 3,55)	0,278
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,018</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: 2,12 (-3,27; 7,51)	0,440
weiblich	172	136	97	78	MWD: -5,38 (-9,50; -1,25)	0,011
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,001</i>						
männlich	31	17 (54,8)	12	9 (75,0)	OR: 0,40 (0,08; 1,66)	0,216
weiblich	59	40 (67,8)	40	10 (25,0)	OR: 6,32 (2,64; 16,16)	<0,001
Schmerzen in anderen Körperteilen						
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,079</i>						
männlich	107	92	43	34	MWD: 2,37 (-3,73; 8,47)	0,446
weiblich	172	136	97	78	MWD: -3,94 (-8,58; 0,71)	0,096
Schmerzen in der Brust						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,196</i>						
männlich	34	22 (64,7)	12	9 (75,0)	OR: 0,61 (0,12; 2,51)	0,506
weiblich	50	29 (58,0)	44	19 (43,2)	OR: 1,82 (0,81; 4,17)	0,151

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Fatigue						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,116</i>						
männlich	73	43 (58,9)	27	13 (48,1)	OR: 1,54 (0,63; 3,79)	0,337
weiblich	119	61 (51,3)	73	16 (21,9)	OR: 3,75 (1,97; 7,43)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,176</i>						
männlich	96	43 (44,8)	36	19 (52,8)	HR: 0,52 (0,31; 0,91)	0,024
weiblich	146	78 (53,4)	74	25 (33,8)	HR: 0,84 (0,54; 1,35)	0,470
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,004</i>						
männlich	73	42 (57,5)	27	13 (48,1)	OR: 1,46 (0,60; 3,57)	0,403
weiblich	119	64 (53,8)	73	9 (12,3)	OR: 8,27 (3,93; 19,21)	<0,001
Übelkeit und Erbrechen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,086</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: -2,61 (-6,63; 1,41)	0,202
weiblich	172	146	97	65	MWD: -7,00 (-9,99; -4,01)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,044</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: -3,78 (-8,60; 1,04)	0,124
weiblich	172	146	97	55	MWD: -8,98 (-13,00; -4,97)	<0,001
Schmerzen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,170</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: -1,99 (-8,60; 4,62)	0,554
weiblich	172	146	97	65	MWD: -7,74 (-12,62; -2,85)	0,002

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,166</i>						
männlich	92	35 (38,0)	36	13 (36,1)	HR: 1,13 (0,61; 2,33)	0,707
weiblich	147	55 (37,4)	75	32 (42,7)	HR: 0,66 (0,43; 1,03)	0,066
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,103</i>						
männlich	52	32 (61,5)	22	14 (63,6)	OR: 0,91 (0,32; 2,54)	0,865
weiblich	99	59 (59,6)	57	21 (36,8)	OR: 2,53 (1,30; 5,01)	0,006
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,055</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 2,04 (-5,97; 10,05)	0,617
weiblich	172	146	97	55	MWD: -6,68 (-13,20; - 0,17)	0,044
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,003</i>						
männlich	52	30 (57,7)	22	14 (63,6)	OR: 0,78 (0,27; 2,15)	0,633
weiblich	99	62 (62,6)	57	14 (24,6)	OR: 5,15 (2,54; 10,95)	<0,001
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Appetitverlust						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,060</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: -2,10 (-9,87; 5,67)	0,595
weiblich	172	146	97	65	MWD: - 11,35 (- 17,09; -5,60)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,200</i>						
männlich	45	24 (53,3)	19	8 (42,1)	OR: 1,57 (0,54; 4,77)	0,411
weiblich	63	37 (58,7)	41	11 (26,8)	OR: 3,88 (1,69; 9,41)	0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,045</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: -4,80 (-13,98; 4,39)	0,305
weiblich	172	146	97	55	MWD: - 15,20 (- 22,69; -7,71)	<0,001
Diarrhö						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,101</i>						
männlich	97	44 (45,4)	37	5 (13,5)	HR: 4,55 (1,97; 13,25)	<0,001
weiblich	148	70 (47,3)	79	20 (25,3)	HR: 1,98 (1,23; 3,35)	0,005
Dyspnoe						
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,102</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 3,15 (-4,77; 11,08)	0,435
weiblich	172	146	97	55	MWD: -4,15 (-10,62; 2,32)	0,208
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,199</i>						
männlich	51	27 (52,9)	22	7 (31,8)	OR: 2,41 (0,86; 7,25)	0,094
weiblich	85	44 (51,8)	52	8 (15,4)	OR: 5,90 (2,59; 14,88)	<0,001
Schlaflosigkeit						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,193</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: -3,72 (-10,80; 3,36)	0,302
weiblich	172	146	97	65	MWD: -9,55 (-14,74; - 4,35)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,071</i>						
männlich	58	28 (48,3)	17	7 (41,2)	OR: 1,33 (0,45; 4,13)	0,605
weiblich	84	49 (58,3)	48	11 (22,9)	OR: 4,71 (2,17; 10,87)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,104</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 2,01 (-6,46; 10,49)	0,641
weiblich	172	146	97	55	MWD: -5,48 (-12,48; 1,53)	0,125
Verstopfung						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,113</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: -9,69 (-15,95; - 3,42)	0,003
weiblich	172	146	97	65	MWD: -3,39 (-8,05; 1,28)	0,154
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,075</i>						
männlich	94	22 (23,4)	36	18 (50,0)	HR: 0,33 (0,18; 0,62)	<0,001
weiblich	144	44 (30,6)	75	26 (34,7)	HR: 0,67 (0,42; 1,11)	0,116
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,184</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: -7,20 (-14,94; 0,54)	0,068
weiblich	172	146	97	55	MWD: -1,56 (-7,98; 4,85)	0,632
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,060</i>						
männlich	94	23 (24,5)	36	13 (36,1)	HR: 0,32 (0,16; 0,65)	0,002
weiblich	144	48 (33,3)	75	17 (22,7)	HR: 0,75 (0,44; 1,34)	0,315
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>EORTC QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,070</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: 4,51 (-1,56; 10,57)	0,145

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
weiblich	172	146	97	65	MWD: 11,49 (6,99; 16,00)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,058</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 4,42 (-2,66; 11,49)	0,221
weiblich	172	146	97	55	MWD: 11,91 (6,08; 17,73)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,128</i>						
männlich	87	27 (31,0)	31	6 (18,8)	OR: 1,95 (0,76; 5,72)	0,173
weiblich	128	51 (39,8)	73	8 (11,0)	OR: 5,38 (2,50; 13,00)	<0,001
Physische Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,157</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: 4,34 (-1,58; 10,26)	0,150
weiblich	172	146	97	65	MWD: 9,64 (5,30;13,98)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,139</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 0,28 (-5,99; 6,54)	0,931
weiblich	172	146	97	55	MWD: 5,76 (0,78; 10,73)	0,023
Rollenfunktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,021</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: 3,67 (-4,10; 11,43)	0,354
weiblich	172	146	97	65	MWD: 15,04 (9,32; 20,75)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,007</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: 0,70 (-7,97; 9,36)	0,874
weiblich	172	146	97	55	MWD: 14,16 (7,14; 21,18)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,137</i>						
männlich	95	35 (36,8)	37	11 (29,7)	HR: 0,77 (0,41; 1,60)	0,471
weiblich	144	72 (50,0)	73	36 (49,3)	HR: 0,43 (0,29; 0,66)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,058</i>						
männlich	51	25 (49,0)	17	5 (29,4)	OR: 2,31 (0,74; 8,13)	0,153
weiblich	84	50 (59,5)	48	6 (12,5)	OR: 10,29 (4,19; 29,40)	<0,001
Kognitive Funktion						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,091</i>						
männlich	48	24 (50,0)	16	7 (43,8)	OR: 1,29 (0,41; 4,14)	0,664
weiblich	71	41 (57,7)	46	11 (23,9)	OR: 4,35 (1,95; 10,27)	<0,001
Soziale Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,011</i>						
männlich	107	93	43	32	MWD: 0,93 (-5,44; 7,29)	0,774
weiblich	172	146	97	65	MWD: 11,33 (6,60; 16,07)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,112</i>						
männlich	50	28 (56,0)	17	7 (41,2)	OR: 1,82 (0,60; 5,75)	0,290
weiblich	71	45 (63,4)	47	11 (23,4)	OR: 5,66 (2,53; 13,46)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,017</i>						
männlich	107	93	43	30	MWD: -1,77 (-9,03; 5,48)	0,631
weiblich	172	146	97	55	MWD: 7,99 (2,05; 13,93)	0,008
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,107</i>						
männlich	50	30 (60,0)	17	7 (41,2)	OR: 2,14 (0,71; 6,81)	0,178
weiblich	71	48 (67,6)	47	11 (23,4)	OR: 6,83 (3,03; 16,38)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
EQ-5D-5L						
Visuelle Analogskala						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,092</i>						
männlich	101	85	41	28	MWD: 1,7161 (- 4,41; 7,84)	0,582
weiblich	162	130	85	58	MWD: 8,2930 (3,76; 12,83)	<0,001
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,199</i>						
männlich	101	85	40	27	MWD: 2,4447 (- 4,63; 9,52)	0,497
weiblich	163	130	83	48	MWD: 7,6980 (1,94; 13,46)	0,009
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,099</i>						
männlich	75	27	25	5 (20,0)	OR: 2,25 (0,80; 7,37)	0,126
weiblich	115	45 (39,1)	66	5 (7,6)	OR: 7,84 (3,18; 23,74)	<0,001
Sicherheit						
UE						
<i>Zeit bis zum UE; p=0,036</i>						
männlich	107	105 (98,1)	42	42 (100)	HR: 0,38 (0,26; 0,55)	<0,001
weiblich	172	168 (97,7)	94	93 (98,9)	HR: 0,61 (0,47; 0,79)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p<0,001</i>						
männlich	107	105 (98,1)	42	42 (100)	IDR: 0,162 (0,114; 0,234)	<0,001
weiblich	172	168 (97,7)	94	93 (98,9)	IDR: 0,371 (0,289; 0,479)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit $\geq 10\%$						
Verminderter Appetit						
<i>Häufigkeit; p=0,088</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	19 (45,2)	OR: 0,26 (0,12; 0,57)	<0,001
weiblich	172	38 (22,1)	94	30 (31,9)	OR: 0,60 (0,34; 1,07)	0,082
<i>Zeit bis zum UE; p=0,195</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	19 (45,2)	HR: 0,22 (0,12; 0,43)	<0,001
weiblich	172	38 (22,1)	94	30 (31,9)	HR: 0,38 (0,23; 0,63)	<0,001
Verstopfung						
<i>Häufigkeit; p=0,054</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	OR: 0,18 (0,08; 0,40)	<0,001
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	OR: 0,48 (0,26; 0,88)	0,018
<i>Zeit bis zum UE; p=0,062</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	HR: 0,14 (0,07; 0,28)	<0,001
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	HR: 0,32 (0,19; 0,55)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,040</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	IDR: 0,086 (0,043; 0,167)	<0,001
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	IDR: 0,209 (0,123; 0,357)	<0,001
Fatigue						
<i>Häufigkeit; p=0,150</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	17 (40,5)	OR: 0,32 (0,14; 0,70)	0,005
weiblich	172	29 (16,9)	94	22 (23,4)	OR: 0,66 (0,36; 1,25)	0,200

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,174</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	17 (40,5)	HR: 0,29 (0,15; 0,56)	<0,001
weiblich	172	29 (16,9)	94	22 (23,4)	HR: 0,52 (0,30; 0,93)	0,027
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,170</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	17 (40,5)	IDR: 0,161 (0,084; 0,313)	<0,001
weiblich	172	29 (16,9)	94	22 (23,4)	IDR: 0,294 (0,170; 0,517)	<0,001
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,062</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	OR: 1,30 (0,47; 4,21)	0,625
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	OR: 0,41 (0,21; 0,79)	0,008
<i>Zeit bis zum UE; p=0,044</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	HR: 0,87 (0,34; 2,68)	0,791
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	HR: 0,28 (0,15; 0,51)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,024</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	IDR: 0,661 (0,259; 2,019)	0,436
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	IDR: 0,183 (0,100; 0,334)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Anorexie						
<i>Häufigkeit; p=0,088</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	19 (45,2)	OR: 0,26 (0,12; 0,57)	<0,001
weiblich	172	38 (22,1)	94	30 (31,9)	OR: 0,60 (0,34; 1,07)	0,082

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,195</i>						
männlich	107	19 (17,8)	42	19 (45,2)	HR: 0,22 (0,12; 0,43)	<0,001
weiblich	172	38 (22,1)	94	30 (31,9)	HR: 0,38 (0,23; 0,63)	<0,001
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,062</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	OR: 1,30 (0,47; 4,21)	0,625
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	OR: 0,41 (0,21; 0,79)	0,008
<i>Zeit bis zum UE; p=0,044</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	HR: 0,87 (0,34; 2,68)	0,791
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	HR: 0,28 (0,15; 0,51)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,024</i>						
männlich	107	16 (15,0)	42	5 (11,9)	IDR: 0,661 (0,259; 2,019)	0,436
weiblich	172	20 (11,6)	94	23 (24,5)	IDR: 0,183 (0,100; 0,334)	<0,001
Verstopfung						
<i>Häufigkeit; p=0,054</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	OR: 0,18 (0,08; 0,40)	<0,001
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	OR: 0,48 (0,26; 0,88)	0,018
<i>Zeit bis zum UE; p=0,062</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	HR: 0,14 (0,07; 0,28)	<0,001
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	HR: 0,32 (0,19; 0,55)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,040</i>						
männlich	107	15 (14,0)	42	20 (47,6)	IDR: 0,086 (0,043; 0,167)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
weiblich	172	28 (16,3)	94	27 (28,7)	IDR: 0,209 (0,123; 0,357)	<0,001
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsdaten sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Im Osimertinib-Arm wurden 107 Männer und 172 Frauen behandelt. Im Chemotherapie-Arm wurden 43 Männer und 97 Frauen behandelt.

Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation fand sich im Gesamtüberleben. Frauen hatten durch Osimertinib einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie. Bei Männern konnte anhand dieser Subgruppenanalyse kein Unterschied festgestellt werden. In den Symptomen *Dyspnoe* (EORTC QLQ-LC13, bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Hämoptyse* (bis Woche 24), *Schmerzen in Arm oder in der Schulter* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Schmerzen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Appetitverlust* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) und *Schlaflosigkeit* (bis Woche 24) wiesen mit Osimertinib behandelte Frauen im Vergleich zu Männern statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich zur Baseline auf. Ferner war für Frauen im Gegensatz zu den Männern durch Osimertinib die Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant höher, eine Verbesserung um 10 Punkte in den Symptomen *Husten* (bis Therapieabbruch), *Schmerzen in Arm oder in der Schulter* (bis Therapieabbruch), *Appetitverlust* (bis Woche 24), *Fatigue* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Schmerzen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30, bis Therapieabbruch) und *Schlaflosigkeit* (bis Woche 24) zu erreichen als durch Chemotherapie. Bei keiner dieser Auswertungen war für die Subgruppe der Männer ein statistisch signifikanter Unterschied in einem Behandlungsarm festzustellen.

Männer profitierten im Gegensatz zu Frauen in Form einer stärkeren Verbesserung der Scores im Vergleich zur Baseline durch Osimertinib im Symptom *Verstopfung* (bis Woche 24). Die Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms konnte ebenfalls nur für Männer und zu beiden Analysezeiträumen durch Osimertinib statistisch signifikant verlängert werden im Vergleich zur Chemotherapie. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* (bis Therapieabbruch) konnte ebenfalls nur für Männer statistisch signifikant hinausgezögert werden, wohingegen bei Frauen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

Bei sämtlichen Skalen und Analysemethoden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, in denen ein Hinweis oder ein Beleg auf eine Interaktion durch den Faktor *Geschlecht* festgestellt werden konnte, wurden statistisch signifikante Vorteile durch Osimertinib nur bei Frauen festgestellt, wohingegen sich bei männlichen Studienteilnehmern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab.

Im Endpunkt *Erbrechen* liegt ein statistisch signifikanter Vorteil über alle Analysemethoden für Frauen in der Behandlung mit Osimertinib vor, alle anderen Sicherheitsendpunkte zeigen kein konsistentes Bild oder lediglich gleichgerichtete Effekte.

Bei allen anderen Endpunkten und Analysemethoden mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion wurden gleichgerichtete Effekte oder jeweils keine statistischen Signifikanzen beobachtet.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie *Geschlecht* zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.5 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Hirnmetastasen bei Studienbeginn

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Hirnmetastasen bei Studienbeginn

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesamtüberleben						
OS, $p=0,007$						
Ja	93	32 (34,4)	51	11 (21,6)	HR: 1,52 (0,79; 3,16)	0,216
Nein	186	31 (19,9)	89	29 (32,6)	HR: 0,49 (0,30; 0,80)	0,005
Morbidität						
TSST, $p=0,067$						
Ja	93	41 (44,1)	51	17 (33,3)	HR: 1,23 (0,71; 2,23)	0,458
Nein	186	54 (29,0)	89	33 (37,1)	HR: 0,64 (0,42; 1,00)	0,048
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); $p=0,034$</i>						
Ja	79	47 (59,5)	41	28 (68,3)	HR: 0,65 (0,41; 1,04)	0,074
Nein	149	57 (38,3)	73	52 (71,2)	HR: 0,34 (0,23; 0,50)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); $p=0,038$</i>						
Ja	53	22 (41,5)	32	12 (37,5)	OR: 1,18 (0,48; 2,96)	0,714
Nein	116	68 (58,6)	57	15 (26,3)	OR: 3,97 (2,01; 8,15)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); $p=0,191$</i>						
Ja	79	46 (58,2)	41	27 (65,9)	HR: 0,59 (0,37; 0,96)	0,035

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Nein	149	72 (48,3)	73	46 (63,0)	HR: 0,40 (0,27; 0,58)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,124</i>						
Ja	53	26 (49,1)	32	10 (31,3)	OR: 2,12 (0,86; 5,48)	0,105
Nein	116	71 (61,2)	57	13 (22,8)	OR: 5,34 (2,65; 11,35)	<0,001
Husten						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,099</i>						
Ja	93	77	51	41	MWD: -2,42 (-7,96; 3,12)	0,391
Nein	186	151	89	72	MWD: -8,23 (-12,38; - 4,08)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,099</i>						
männlich	74	32 (43,2)	38	12 (31,6)	HR: 1,16 (0,61; 2,35)	0,653
weiblich	141	62 (44,0)	68	34 (50,0)	HR: 0,61 (0,40; 0,94)	0,024
Wunder Mund						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,155</i>						
Ja	79	40 (50,6)	43	19 (44,2)	HR: 1,03 (0,61; 1,82)	0,913
Nein	150	73 (48,7)	73	42 (57,5)	HR: 0,64 (0,44; 0,94)	0,024
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,076</i>						
Ja	79	45 (57,0)	43	17 (39,5)	HR: 1,17 (0,68; 2,10)	0,576
Nein	150	77 (51,3)	73	37 (50,7)	HR: 0,63 (0,43; 0,95)	0,029
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Übelkeit und Erbrechen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,068</i>						
Ja	85	31 (36,5)	45	21 (46,7)	HR: 0,68 (0,39; 1,22)	0,192
Nein	161	39 (24,2)	71	33 (46,5)	HR: 0,35 (0,22; 0,56)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,048</i>						
Ja	85	32 (37,6)	45	15 (33,3)	HR: 0,57 (0,31; 1,09)	0,090
Nein	161	41 (25,5)	71	29 (40,8)	HR: 0,26 (0,16; 0,43)	<0,001
Schmerzen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,138</i>						
Ja	82	39 (47,6)	43	10 (23,3)	HR: 1,36 (0,70; 2,88)	0,378
Nein	157	65 (41,4)	68	22 (32,4)	HR: 0,72 (0,45; 1,20)	0,202
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,132</i>						
Ja	52	28 (53,8)	34	14 (41,2)	OR: 1,67 (0,70; 4,05)	0,250
Nein	99	64 (64,6)	45	14 (31,1)	OR: 4,05 (1,94; 8,81)	<0,001
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Appetitverlust						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,152</i>						
Ja	79	30 (38,0)	41	17 (41,5)	HR: 0,75 (0,42; 1,39)	0,352
Nein	158	46 (29,1)	66	34 (51,5)	HR: 0,44 (0,28; 0,69)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,114</i>						
Ja	79	30 (38,0)	41	12 (29,3)	HR: 0,77 (0,40; 1,56)	0,448
Nein	158	54 (34,2)	66	29 (43,9)	HR: 0,40 (0,26; 0,65)	<0,001
Diarrhö						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,033</i>						
Ja	84	39 (46,4)	45	5 (11,1)	HR: 5,23 (2,26; 15,18)	<0,001
Nein	161	75 (46,6)	71	20 (28,2)	HR: 1,78 (1,10; 3,02)	0,017

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Dyspnoe						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,084</i>						
Ja	47	21 (44,7)	29	8 (27,6)	OR: 2,12 (0,80; 5,98)	0,132
Nein	89	50 (56,2)	45	7 (15,6)	OR: 6,96 (2,95; 18,55)	<0,001
Finanzielle Schwierigkeiten						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,140</i>						
Ja	84	24 (28,6)	44	13 (29,5)	HR: 0,91 (0,47; 1,84)	0,778
Nein	156	29 (18,6)	68	21 (30,9)	HR: 0,47 (0,27; 0,84)	0,011
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,153</i>						
Ja	31	15 (48,4)	16	8 (50,0)	OR: 0,94 (0,28; 3,17)	0,917
Nein	37	23 (62,2)	28	10 (35,7)	OR: 2,96 (1,09; 8,45)	0,034
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,177</i>						
Ja	84	25 (29,8)	44	6 (13,6)	HR: 1,14 (0,49; 3,08)	0,778
Nein	156	33 (21,2)	68	13 (19,1)	HR: 0,54 (0,29; 1,07)	0,077
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,094</i>						
Ja	31	16 (51,6)	16	6 (37,5)	OR: 1,78 (0,53; 6,38)	0,356
Nein	37	23 (62,2)	28	5 (17,9)	OR: 7,56 (2,48; 26,79)	<0,001
Schlaflosigkeit						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,160</i>						
Ja	78	30 (38,5)	44	16 (36,4)	HR: 0,50 (0,28; 0,95)	0,035
Nein	153	52 (34,0)	65	12 (18,5)	HR: 0,94 (0,51; 1,84)	0,836
Verstopfung						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,063</i>						
Ja	37	22 (59,5)	19	5 (26,3)	OR: 4,11 (1,28; 15,00)	0,017

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Nein	43	22 (51,2)	27	14 (51,9)	OR: 0,97 (0,37; 2,56)	0,955
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>EORTC QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,031</i>						
Ja	93	82	51	39	MWD: 3,84 (-2,07; 9,75)	0,202
Nein	186	157	89	58	MWD: 12,07 (7,51; 16,62)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,004</i>						
Ja	76	20 (26,3)	41	11 (26,8)	OR: 0,97 (0,42; 2,35)	0,952
Nein	139	53 (38,1)	64	6 (9,4)	OR: 5,96 (2,57; 16,28)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,073</i>						
Ja	85	36 (42,4)	44	10 (22,7)	HR: 1,15 (0,59; 2,45)	0,698
Nein	159	70 (44,0)	69	26 (37,7)	HR: 0,55 (0,35; 0,88)	0,013
Physische Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,169</i>						
Ja	93	82	51	39	MWD: 4,56 (-1,10; 10,22)	0,114
Nein	186	157	89	58	MWD: 9,58 (5,17; 14,00)	<0,001
Rollenfunktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,051</i>						
Ja	93	82	51	39	MWD: 5,05 (-2,43; 12,53)	0,185
Nein	186	157	89	58	MWD: 14,48 (8,67; 20,30)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Emotionale Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,159</i>						
Ja	85	25 (29,4)	45	13 (28,9)	HR: 0,87 (0,45; 1,76)	0,690
Nein	161	27 (16,8)	69	19 (27,5)	HR: 0,46 (0,26; 0,84)	0,012
Kognitive Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,082</i>						
Ja	84	32 (38,1)	45	19 (42,2)	HR: 0,80 (0,46; 1,44)	0,456
Nein	161	48 (29,8)	71	34 (47,9)	HR: 0,43 (0,28; 0,67)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,060</i>						
Ja	84	35 (41,7)	45	11 (24,4)	HR: 1,04 (0,55; 2,16)	0,901
Nein	161	59 (36,6)	71	26 (36,6)	HR: 0,48 (0,31; 0,78)	0,004
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,147</i>						
Ja	41	17 (41,5)	22	7 (31,8)	OR: 1,52 (0,52; 4,71)	0,450
Nein	78	48 (61,5)	40	11 (27,5)	OR: 4,22 (1,88; 10,01)	<0,001
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Hämatologisch						
<i>Häufigkeit; p=0,084</i>						
Ja	93	26 (28,0)	49	18 (36,7)	OR: 0,67 (0,32; 1,41)	0,285
Nein	186	42 (22,6)	87	43 (49,4)	OR: 0,30 (0,17; 0,51)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,097</i>						
Ja	93	26 (28,0)	49	18 (36,7)	HR: 0,50 (0,27; 0,92)	0,027
Nein	186	42 (22,6)	87	43 (49,4)	HR: 0,27 (0,17; 0,41)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,073</i>						
Ja	93	26 (28,0)	49	18 (36,7)	IDR: 0,310 (0,171; 0,573)	<0,001
Nein	186	42 (22,6)	87	43 (49,4)	IDR: 0,159 (0,103; 0,243)	<0,001
Asthenie						
<i>Häufigkeit; p=0,033</i>						
Ja	93	32 (34,4)	49	22 (44,9)	OR: 0,64 (0,32; 1,31)	0,223
Nein	186	43 (23,1)	87	48 (55,2)	OR: 0,24 (0,14; 0,42)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,025</i>						
Ja	93	32 (34,4)	49	22 (44,9)	HR: 0,49 (0,28; 0,85)	0,013
Nein	186	43 (23,1)	87	48 (55,2)	HR: 0,22 (0,15; 0,34)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,031</i>						
Ja	93	32 (34,4)	49	22 (44,9)	IDR: 0,245 (0,143; 0,427)	<0,001
Nein	186	43 (23,1)	87	48 (55,2)	IDR: 0,117 (0,077; 0,176)	<0,001
Hauteffekte						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,152</i>						
Ja	93	45 (48,4)	49	5 (10,2)	IDR: 4,409 (1,927; 12,727)	<0,001
Nein	186	101 (54,3)	87	17 (19,5)	IDR: 2,108 (1,297; 3,649)	0,002
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für</p>						

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<p>Verbesserungsraten sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Insgesamt wiesen bei Einschluss in die Studie im Osimertinib-Arm 93 Patienten während ihrer gesamten Krankheitsgeschichte Gehirnmastasen auf. Bei 186 Patienten war dies nicht der Fall. Im Chemotherapie-Arm wiesen 51 Patienten Gehirnmastasen während ihrer gesamten Krankheitsgeschichte auf. 89 Patienten im Chemotherapie-Arm wiesen keine Gehirnmastasen während ihrer gesamten Krankheitsgeschichte auf.

Patienten ohne Gehirnmastasen (Krankheitsgeschichte oder aktuelle) wiesen einen statistisch signifikanten *Überlebensvorteil* durch Osimertinib auf, auch die *Zeit bis zur zweiten Folgetherapie* war für sie statistisch signifikant durch Osimertinib verlängert, während für Patienten mit Gehirnmastasen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen bestanden.

Eine statistisch signifikant größere Verbesserung durch Osimertinib erzielten Patienten ohne Gehirnmastasen beim Symptom *Husten* (bis Woche 24). Bei den Symptomen *Dyspnoe* (EORTC QLQ-LC13, bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Schmerzen* (bis Therapieabbruch), *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30, bis Therapieabbruch) und *finanzielle Schwierigkeiten* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) konnte für Patienten ohne Gehirnmastasen eine Verbesserung um 10 Punkte im Osimertinib-Arm statistisch signifikant häufiger erzielt werden, während bei Patienten mit Gehirnmastasen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Patienten mit Gehirnmastasen wiesen jedoch im Symptom *Verstopfung* (bis Woche 24) eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung im Osimertinib-Arm auf als im Chemotherapie-Arm, während sich für Patienten ohne Gehirnmastasen kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen ließ. Ein statistisch signifikant verlängertes Hinauszögern der Verschlechterung durch Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie konnte in den Symptomen *Dyspnoe* (EORTC QLQ-LC13, bis Woche 24), *Husten* (bis Therapieabbruch), *wunder Mund* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Appetitverlust* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) sowie für *finanzielle Schwierigkeiten* (bis Woche 24) und *Schlaflosigkeit* (bis Therapieabbruch) für Patienten ohne Gehirnmastasen

erreicht werden. Für Patienten mit Gehirnmetastasen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung dieser Symptome festgestellt werden.

Bei Endpunkten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei denen ein Hinweis oder ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Faktor *Gehirnmetastasen* gefunden wurde, profitierten Patienten ohne Gehirnmetastasen, während Patienten mit Gehirnmetastasen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile durch Osimertinib erreichten.

In allen übrigen Endpunkten bzw. Analysemethoden mit Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion konnten gleichgerichtete Effekte oder in beiden Subgruppen keine statistisch signifikanten Effekte erzielt werden.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Hirnmetastasen bei Studienbeginn zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.6 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Mutationsstatus vor Studienbeginn

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-76: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Mutationsstatus vor Studienbeginn

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
TFST; $p=0,191$						
Exon 19 Del	191	80 (41,9)	88	72 (81,8)	HR: 0,22 (0,16; 0,30)	<0,001
L858R	83	48 (57,8)	45	40 (88,9)	HR: 0,31 (0,20; 0,48)	<0,001
unbekannt	5	3 (60,0)	7	5 (71,4)	NC	NC
TDT; $p=0,085$						
Exon 19 Del	191	96 (50,3)	88	82 (93,2)	HR: 0,19 (0,14; 0,25)	<0,001
L858R	83	53 (63,9)	45	43 (95,6)	HR: 0,29 (0,19; 0,44)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
unbekannt	5	4 (80,0)	7	6 (85,7)	NC	NC
Symptomatik						
<i>EORTC QLQ-LC13</i>						
Dysphagie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,163</i>						
Exon 19 Del	191	153	88	68	MWD: -5,25 (-8,16; -2,35)	<0,001
L858R	83	71	45	39	MWD: -1,78 (-5,73; 2,18)	0,378
unbekannt	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Dyspnoe						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,103</i>						
Exon 19 Del	191	153	88	68	MWD: -8,42 (-11,84; -5,01)	<0,001
L858R	83	71	45	39	MWD: -3,65 (-8,27; 0,97)	0,121
unbekannt	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,152</i>						
Exon 19 Del	152	69 (45,4)	68	48 (70,6)	HR: 0,39 (0,27; 0,57)	<0,001
L858R	72	35 (48,6)	40	27 (67,5)	HR: 0,62 (0,37; 1,03)	0,064
unbekannt	4	0	6	5 (83,3)	NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,173</i>						
Exon 19 Del	152	80 (52,6)	68	45 (66,2)	HR: 0,41 (0,29; 0,60)	<0,001
L858R	72	37 (51,4)	40	23 (57,5)	HR: 0,64 (0,38; 1,10)	0,105
unbekannt	4	1 (25,0)	6	5 (83,3)	NC	NC
Hämoptyse						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,085</i>						
Exon 19 Del	191	153	88	68	MWD: -1,74 (-2,86; -0,63)	0,002
L858R	83	71	45	39	MWD: -0,10 (-1,60; 1,41)	0,898

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
unbekannt	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Husten						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,014</i>						
Exon 19 Del	191	153	88	68	MWD: -8,93 (-13,10; - 4,75)	<0,001
L858R	83	71	45	39	MWD: -0,10 (-5,76; 5,56)	0,973
unbekannt	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,021</i>						
Exon 19 Del	142	52 (36,6)	63	32 (50,8)	HR: 0,56 (0,36; 0,88)	0,013
L858R	69	33 (47,8)	37	14 (37,8)	HR: 1,37 (0,75; 2,64)	0,319
unbekannt	4	0	6	3 (50,0)	NC	NC
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,190</i>						
Exon 19 Del	102	68 (66,7)	51	26 (51,0)	OR: 1,92 (0,97; 3,84)	0,062
L858R	45	25 (55,6)	29	17 (58,6)	OR: 0,88 (0,34; 2,26)	0,795
unbekannt	3	2 (66,7)	4	1 (25,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,017</i>						
Exon 19 Del	142	58 (40,8)	63	30 (47,6)	HR: 0,57 (0,37; 0,90)	0,016
L858R	69	36 (52,2)	37	13 (35,1)	HR: 1,43 (0,78; 2,79)	0,262
unbekannt	4	0	6	3 (50,0)	NC	NC
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,077</i>						
Exon 19 Del	102	69 (67,6)	51	19 (37,3)	OR: 3,52 (1,76; 7,22)	<0,001
L858R	45	27 (60,0)	29	16 (55,2)	OR: 1,22 (0,47; 3,15)	0,681
unbekannt	3	2 (66,7)	4	1 (25,0)	NC	NC
Wunder Mund						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,076</i>						
Exon 19 Del	191	153	88	68	MWD: -4,91 (-8,38; -1,44)	0,006

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
L858R	83	71	45	39	MWD: 0,33 (-4,36; 5,03)	0,889
unbekannt	NC	NC	NC	NC	NC	NC
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,122</i>						
Exon 19 Del	158	41 (25,9)	67	26 (38,8)	HR: 0,47 (0,29; 0,78)	0,004
L858R	71	21 (29,6)	40	13 (32,5)	HR: 0,93 (0,46; 1,95)	0,848
unbekannt	4	1 (25,0)	5	2 (40,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,187</i>						
Exon 19 Del	158	44 (27,8)	67	18 (26,9)	HR: 0,50 (0,29; 0,89)	0,020
L858R	71	19 (26,8)	40	6 (15,0)	HR: 1,01 (0,43; 2,78)	0,985
unbekannt	4	2 (50,0)	5	1 (20,0)	NC	NC
Finanzielle Schwierigkeiten						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,190</i>						
Exon 19 Del	162	34 (21,0)	68	22 (32,4)	HR: 0,50 (0,29; 0,87)	0,014
L858R	74	18 (24,3)	38	10 (26,3)	HR: 0,93 (0,43; 2,13)	0,865
unbekannt	4	1 (25,0)	6	2 (33,3)	NC	NC
Schlaflosigkeit						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,164</i>						
Exon 19 Del	154	52 (33,8)	66	13 (19,7)	HR: 0,92 (0,51; 1,77)	0,789
L858R	73	27 (37,0)	38	13 (34,2)	HR: 0,48 (0,25; 0,98)	0,043
unbekannt	4	3 (75,0)	5	2 (40,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>EORTC QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,176</i>						
Exon 19 Del	148	61 (41,2)	62	8 (12,9)	OR: 4,73 (2,21; 11,39)	<0,001
L858R	65	17 (26,2)	38	6 (15,8)	OR: 1,89 (0,70; 5,70)	0,214
unbekannt	2	0	5	0	NC	NC
Physische Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,198</i>						
Exon 19 Del	165	40 (24,2)	70	27 (38,6)	HR: 0,41 (0,25; 0,68)	<0,001
L858R	75	20 (26,7)	40	15 (37,5)	HR: 0,72 (0,36; 1,50)	0,375
unbekannt	4	2 (50,0)	6	2 (33,3)	NC	NC
Kognitive Funktion						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,134</i>						
Exon 19 Del	82	47 (57,3)	42	10 (23,8)	OR: 4,30 (1,92; 10,30)	<0,001
L858R	36	18 (50,0)	17	7 (41,2)	OR: 1,43 (0,45; 4,73)	0,547
unbekannt	1	0	3	1 (33,3)	NC	NC
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,031</i>						
Exon 19 Del	191	185 (96,9)	86	85 (98,8)	IDR: 0,243 (0,189; 0,316)	<0,001
L858R	83	83 (100)	44	44 (100)	IDR: 0,397 (0,277; 0,577)	<0,001
unbekannt	5	5 (100)	6	6 (100)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit $\geq 10\%$						
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,060</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	OR: 0,33 (0,19; 0,57)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	OR: 0,13 (0,05; 0,29)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	N	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,123</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	HR: 0,24 (0,15; 0,38)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	HR: 0,13 (0,07; 0,25)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,045</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	IDR: 0,138 (0,089; 0,215)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	IDR: 0,063 (0,032; 0,118)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	NC	NC
Anämie						
<i>Häufigkeit; p=0,106</i>						
Exon 19 Del	191	10 (5,2)	86	23 (26,7)	OR: 0,15 (0,07; 0,33)	<0,001
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	OR: 0,40 (0,16; 0,98)	0,046
unbekannt	5	0 (0,0)	6	2 (33,3)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,075</i>						
Exon 19 Del	191	10 (5,2)	86	23 (26,7)	HR: 0,12 (0,06; 0,26)	<0,001
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	HR: 0,33 (0,15; 0,73)	0,007
unbekannt	5	0 (0)	6	2 (33,3)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,028</i>						
Exon 19 Del	191	10 (5,2)	86	23 (26,7)	IDR: 0,073 (0,033; 0,149)	<0,001
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	IDR: 0,241 (0,108; 0,532)	<0,001
unbekannt	5	0 (0)	6	2 (33,3)	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Augeneffekte						
<i>Häufigkeit; p=0,059</i>						
Exon 19 Del	191	29 (15,2)	86	11 (12,8)	OR: 1,22 (0,59; 2,67)	0,597
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	OR: 0,40 (0,16; 0,98)	0,046
unbekannt	5	2 (40,0)	6	0 (0,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum Ereignis; p=0,076</i>						
Exon 19 Del	191	29 (15,2)	86	11 (12,8)	HR: 0,88 (0,45; 1,85)	0,724
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	HR: 0,34 (0,15; 0,76)	0,009
unbekannt	5	2 (40,0)	6	0 (0,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,099</i>						
Exon 19 Del	191	29 (15,2)	86	11 (12,8)	IDR: 0,537 (0,276; 1,123)	0,095
L858R	83	12 (14,5)	44	13 (29,5)	IDR: 0,224 (0,101; 0,494)	<0,001
unbekannt	5	2 (40,0)	6	0 (0,0)	NC	NC
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,060</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	OR: 0,33 (0,19; 0,57)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	OR: 0,13 (0,05; 0,29)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,123</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	HR: 0,24 (0,15; 0,38)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	HR: 0,13 (0,07; 0,25)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,045</i>						
Exon 19 Del	191	41 (21,5)	86	39 (45,3)	IDR: 0,138 (0,089; 0,215)	<0,001
L858R	83	14 (16,9)	44	27 (61,4)	IDR: 0,063 (0,032; 0,118)	<0,001
unbekannt	5	1 (20,0)	6	1 (16,7)	NC	NC
Hämatologisch						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,079</i>						
Exon 19 Del	191	42 (22,0)	86	40 (46,5)	IDR: 0,157 (0,102; 0,243)	<0,001
L858R	83	24 (28,9)	44	19 (43,2)	IDR: 0,304 (0,167; 0,562)	<0,001
unbekannt	5	2 (40,0)	6	2 (33,3)	NC	NC
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Im Osimertinib-Arm befanden sich 191 Patienten mit einer Exon 19 Deletion und 83 Patienten mit einer L858R-Punktmutation, bei 5 Patienten war der Mutationsstatus unbekannt. Im Chemotherapie-Arm wiesen 88 Patienten die Exon 19 Deletion auf, 45 Patienten die L858R-Punktmutation und bei weiteren 7 Patienten war der Mutationsstatus unbekannt.

Bei den Symptomen *Dysphagie*, *Dyspnoe* (EORTC QLQ-LC13), *Hämoptyse*, *Husten* und *wunder Mund* fand sich im MMRM-Model bis zur Woche 24 lediglich bei Patienten mit einer Exon 19 Deletion eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im Vergleich zur Baseline unter Osimertinib als unter platinbasierter Kombinationschemotherapie. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verbesserung um mindestens 10 Punkte konnte des Weiteren im Symptom *Husten* zugunsten von Osimertinib nur bei Patienten mit einer Exon 19 Deletion festgestellt werden, während bei den anderen Mutationen kein Unterschied zwischen den Armen festgestellt werden konnte. Eine Verschlechterung konnte bei den Symptomen *Dyspnoe* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch, jeweils in EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), *Husten* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) und *finanzielle Schwierigkeiten* (bis Woche 24) lediglich für Patienten mit Exon 19 Deletion durch die Behandlung mit Osimertinib statistisch signifikant länger hinausgezögert werden als mit einer Chemotherapie, während für alle anderen Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht wurde. Patienten mit einer L858R Punktmutation konnten mit Osimertinib nur im Symptom *Schlaflosigkeit* eine statistisch signifikante Hinauszögerung der Verschlechterung erreichen, während bei allen anderen Mutationen kein Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms festgestellt werden konnte.

Im Bereich der Lebensqualität konnten für den *globalen Gesundheitsstatus* und die *kognitive Funktion* statistisch signifikant häufigere Verbesserungen um 10 Punkte jeweils im Zeitraum bis zum Therapieabbruch bei Patienten mit Exon 19 Deletion im Osimertinib-Arm beobachtet werden. Für die anderen Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Verschlechterung der *physischen Funktion* im Zeitraum bis Woche 24 konnte ebenfalls nur in der Subgruppe der Patienten mit Exon 19 Deletion im Osimertinib-Arm statistisch signifikant länger hinausgezögert werden als im Chemotherapie-Arm.

In allen übrigen Endpunkten mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion fanden sich gleichgerichtete Effekte oder keinerlei statistisch signifikante Unterschiede in allen Subgruppen.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Mutationsstatus vor Studienbeginn zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.7 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Raucherstatus

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Raucherstatus

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dysphagie						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,139</i>						
Nie	154	63 (40,9)	78	44 (56,4)	HR: 0,35 (0,24; 0,52)	<0,001
Jemals	75	21 (28,0)	38	11 (28,9)	HR: 0,65 (0,32; 1,39)	0,256
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,062</i>						
Nie	155	76 (49,0)	78	53 (67,9)	HR: 0,52 (0,37; 0,74)	<0,001
Jemals	73	28 (38,4)	36	27 (75,0)	HR: 0,28 (0,17; 0,48)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,189</i>						
Nie	155	83 (53,5)	78	48 (61,5)	HR: 0,52 (0,36; 0,75)	<0,001
Jemals	73	35 (47,9)	36	25 (69,4)	HR: 0,34 (0,20; 0,58)	<0,001
Periphere Neuropathie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,046</i>						
Nie	189	154	94	75	MWD: -4,82 (-8,20; -1,43)	0,005
Jemals	90	74	46	38	MWD: 1,14 (-3,64; 5,92)	0,640
Schmerzen im Arm oder in der Schulter						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,125</i>						
Nie	64	39 (60,9)	36	9 (25,0)	OR: 4,68 (1,95; 12,09)	<0,001
Jemals	26	18 (69,2)	16	10 (62,5)	OR: 1,35 (0,35; 5,05)	0,654

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Wunder Mund						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,132</i>						
Nie	154	85 (55,2)	78	42 (53,8)	HR: 0,67 (0,46; 0,98)	0,039
Jemals	75	37 (49,3)	38	12 (31,6)	HR: 1,17 (0,63; 2,35)	0,624
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Fatigue						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,130</i>						
Nie	167	86 (51,5)	72	35 (48,6)	HR: 0,84 (0,57; 1,27)	0,407
Jemals	75	30 (40,0)	38	23 (60,5)	HR: 0,50 (0,29; 0,88)	0,016
Schmerzen						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,073</i>						
Nie	112	67 (59,8)	56	20 (35,7)	OR: 2,68 (1,39; 5,28)	0,003
Jemals	39	24 (61,5)	23	15 (65,2)	OR: 0,85 (0,28; 2,47)	0,772
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,017</i>						
Nie	112	70 (62,5)	56	15 (26,8)	OR: 4,56 (2,29; 9,44)	<0,001
Jemals	39	22 (56,4)	23	13 (56,5)	OR: 1,00 (0,35; 2,82)	0,993
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Finanzielle Schwierigkeiten						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,154</i>						
Nie	189	165	94	64	MWD: -5,15 (-9,88; -0,43)	0,033
Jemals	90	74	46	33	MWD: 0,76 (-5,89; 7,41)	0,823
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,086</i>						
Nie	165	36 (21,8)	73	14 (19,2)	HR: 0,52 (0,28; 1,00)	0,048
Jemals	75	22 (29,3)	39	5 (12,8)	HR: 1,36 (0,56; 4,08)	0,520

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
<i>EORTC QLQ-C30</i>						
Rollenfunktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,137</i>						
Nie	161	79 (49,1)	72	36 (50,0)	HR: 0,42 (0,28; 0,63)	<0,001
Jemals	78	28 (35,9)	38	11 (28,9)	HR: 0,76 (0,39; 1,59)	0,450
Emotionale Funktion						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,069</i>						
Nie	106	44 (41,5)	62	21 (33,9)	OR: 1,39 (0,73; 2,69)	0,325
Jemals	44	24 (54,5)	24	5 (20,8)	OR: 4,56 (1,53; 15,77)	0,006
Sicherheit						
UE						
<i>Zeit bis zum UE; p=0,105</i>						
Nie	189	185 (97,9)	91	90 (98,9)	HR: 0,59 (0,46; 0,77)	<0,001
Jemals	90	88 (97,8)	45	45 (100)	HR: 0,41 (0,29; 0,60)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,004</i>						
Nie	189	185 (97,9)	91	90 (98,9)	IDR: 0,363 (0,283; 0,468)	<0,001
Jemals	90	88 (97,8)	45	45 (100)	IDR: 0,188 (0,132; 0,271)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit ≥10 %						
Fatigue						
<i>Häufigkeit; p=0,030</i>						
Nie	189	34 (18,0)	91	20 (22,0)	OR: 0,78 (0,42; 1,47)	0,432
Jemals	90	14 (15,6)	45	19 (42,2)	OR: 0,25 (0,11; 0,57)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,027</i>						
Nie	189	34 (18,0)	91	20 (22,0)	HR: 0,61 (0,35; 1,09)	0,091
Jemals	90	14 (15,6)	45	19 (42,2)	HR: 0,23 (0,11; 0,46)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,007</i>						
Nie	189	34 (18,0)	91	20 (22,0)	IDR: 0,366 (0,213; 0,647)	<0,001
Jemals	90	14 (15,6)	45	19 (42,2)	IDR: 0,109 (0,054; 0,216)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Inflammatorische Ereignisse des oberen Magen-Darm-Traktes						
<i>Häufigkeit; p=0,090</i>						
Nie	189	58 (30,7)	91	19 (20,9)	OR: 1,68 (0,94; 3,09)	0,080
Jemals	90	18 (20,0)	45	12 (26,7)	OR: 0,69 (0,30; 1,62)	0,385
<i>Zeit bis zum UE; p=0,095</i>						
Nie	189	58 (30,7)	91	19 (20,9)	HR: 1,13 (0,68; 1,95)	0,654
Jemals	90	18 (20,0)	45	12 (26,7)	HR: 0,52 (0,25; 1,12)	0,091
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,101</i>						
Nie	189	58 (30,7)	91	19 (20,9)	IDR: 0,754 (0,458; 1,299)	0,298
Jemals	90	18 (20,0)	45	12 (26,7)	IDR: 0,354 (0,172; 0,755)	0,008
Hämatologisch						
<i>Häufigkeit; p=0,042</i>						
Nie	189	51 (27,0)	91	37 (40,7)	OR: 0,54 (0,32; 0,92)	0,022
Jemals	90	17 (18,9)	45	24 (53,3)	OR: 0,20 (0,09; 0,44)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,072</i>						
Nie	189	51 (27,0)	91	37 (40,7)	HR: 0,41 (0,27; 0,63)	<0,001
Jemals	90	17 (18,9)	45	24 (53,3)	HR: 0,21 (0,11; 0,38)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,060</i>						
Nie	189	51 (27,0)	91	37 (40,7)	IDR: 0,249 (0,164; 0,383)	<0,001
Jemals	90	17 (18,9)	45	24 (53,3)	IDR: 0,122 (0,064; 0,226)	<0,001
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

In der Studie AURA3 wurden Patienten, die noch nie in ihrem Leben geraucht hatten, mit Raucherstatus „Nie“ erfasst („Nieraucher“). Raucher und ehemalige Raucher wurden in der Raucherstatus-Kategorie „Jemals“ erfasst.

Nieraucher wiesen in den Symptomen *periphere Neuropathie* und *finanzielle Schwierigkeiten* eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung im Vergleich zur Baseline im Zeitraum bis Woche 24 im Osimertinib-Arm auf, während Raucher bzw. ehemalige Raucher von keiner Behandlung deutlicher profitierten. Bei den Symptomen *Schmerzen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) und *Schmerzen in Arm oder in der Schulter* (bis Therapieabbruch) erlebten Nieraucher statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung um 10 Punkte, während bei Rauchern oder ehemaligen Rauchern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen zu erkennen war. Auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome *Dysphagie*, *wunder Mund* und *finanzielle Schwierigkeiten*, jeweils im Zeitraum bis Therapieabbruch ausgewertet, war bei den Nierauchern unter Osimertinib statistisch signifikant länger als im Chemotherapie-Arm, wohingegen Raucher oder ehemalige Raucher von keiner der beiden Behandlung besser profitierten. Raucher bzw. ehemalige Raucher erlebten unter Osimertinib statistisch signifikant später eine Verschlechterung des Symptoms *Fatigue*, bezogen auf den Analysezeitraum bis Woche 24, während dieser Unterschied für die Nieraucher nicht statistisch signifikant war.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für Nieraucher eine statistisch signifikant längere Hinauszögerung der Verschlechterung der *Rollenfunktion* im Analysezeitraum bis Therapieabbruch unter Osimertinib erzielt werden, während bei Rauchern oder ehemaligen Rauchern kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erzielt werden konnte. Bei der *emotionalen Funktion* konnte im Zeitraum bis Woche 24 statistisch signifikant häufiger eine Verbesserung um 10 Punkte nur bei den Rauchern oder ehemaligen Rauchern festgestellt werden. Nieraucher profitierten dagegen von keiner der beiden Behandlungen statistisch signifikant häufiger.

Im unerwünschten Ereignis *Fatigue* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für mit Osimertinib behandelte Raucher bzw. ehemalige Raucher gegenüber Nierauchern. Die Betrachtung der Inzidenzdichteverhältnisse weist für beide Subgruppen einen Vorteil unter der Behandlung mit Osimertinib auf.

In allen übrigen Endpunkten, deren Interaktionstests einen Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation lieferten, fanden sich gleichgerichtete Effekte zugunsten von Osimertinib.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Raucherstatus zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.8 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
PFS; $p = 0,066$						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	106 (54,9)	87	72 (82,8)	HR: 0,43 (0,32; 0,59)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	34 (39,5)	49	38 (77,6)	HR: 0,26 (0,16; 0,41)	<0,001
TFST; $p = 0,080$						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	99 (51,3)	87	76 (87,4)	HR: 0,28 (0,21; 0,38)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	32 (37,2)	49	41 (83,7)	HR: 0,17 (0,11; 0,28)	<0,001
TDT; $p = 0,113$						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	112 (58,0)	87	83 (95,4)	HR: 0,24 (0,18; 0,33)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	41 (47,7)	49	48 (98,0)	HR: 0,16 (0,10; 0,25)	<0,001
ORR; $p = 0,073$						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	131 (67,9)	87	31 (35,6)	OR: 3,82 (2,26; 6,56)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	66 (76,7)	49	13 (26,5)	OR: 9,14 (4,18; 21,16)	<0,001
DCR; $p = 0,174$						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	177 (91,7)	87	67 (77,0)	OR: 3,30 (1,62; 6,83)	0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	83 (96,5)	49	37 (75,5)	OR: 8,97 (2,67; 41,10)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Haarausfall						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,183</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	163	40 (24,5)	72	27 (37,5)	HR: 0,39 (0,24; 0,65)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	66	22 (33,3)		12 (28,6)	HR: 0,69 (0,35; 1,46)	0,323
Hämoptyse						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,127</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	162	87	71	MWD: -1,69 (-2,78; -0,60)	0,002
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	66	49	42	MWD: -0,25 (-1,75; 1,26)	0,127
Schmerzen in der Brust						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,087</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	162	87	71	MWD: -3,97 (-7,36; -0,58)	0,022
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	66	49	42	MWD: -9,03 (-13,73; - 4,32)	<0,001
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,003</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	64	35 (54,7)	32	20 (62,5)	OR: 0,72 (0,30; 1,71)	0,464
≥30 Tage vor der ersten Dosis	20	16 (80,0)	24	8 (33,3)	OR: 8,00 (2,15; 35,84)	0,002
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p = 0,050</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	64	36 (56,3)	32	14 (43,8)	OR: 1,65 (0,71; 3,94)	0,248
≥30 Tage vor der ersten Dosis	20	16 (80,0)	24	8 (33,3)	OR: 8,00 (2,15; 35,84)	0,002

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Schmerzmedikation						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,119</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	52	87	24	MWD: -1,78 (-10,08; 6,53)	0,673
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	22	49	17	MWD: 8,80 (-1,77; 19,37)	0,102
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p = 0,164</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	52	87	24	MWD: -3,21 (-12,55; 6,13)	0,499
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	22	49	16	MWD: 6,71 (-4,91; 18,33)	0,255
Wunder Mund						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,084</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	162	87	71	MWD: -4,0 (-7,97; -1,22)	0,008
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	66	49	42	MWD: 0,45 (-4,22; 5,12)	0,850
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,005</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	162	73 (45,1)	73	42 (57,5)	HR: 0,55 (0,38; 0,81)	0,003
≥30 Tage vor der ersten Dosis	67	40 (59,7)	43	19 (44,2)	HR: 1,41 (0,83; 2,48)	0,211
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,017</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	162	79 (48,8)	73	37 (50,7)	HR: 0,60 (0,41; 0,90)	0,014
≥30 Tage vor der ersten Dosis	67	43 (64,2)	43	17 (39,5)	HR: 1,37 (0,80; 2,47)	0,261
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Fatigue						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,138</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	133	68 (51,1)	62	20 (32,3)	OR: 2,20 (1,18; 4,19)	0,013

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
≥30 Tage vor der ersten Dosis	59	36 (61,0)	38	9 (23,7)	OR: 5,04 (2,09; 13,12)	<0,001
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Diarrhö						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,073</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	167	87	62	MWD: 6,05 (2,05; 10,04)	0,003
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	72	49	35	MWD: 12,25 (6,77; 17,73)	<0,001
Dyspnoe						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,087</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	167	87	62	MWD: -4,24 (-9,23; 0,75)	0,096
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	72	49	35	MWD: - 11,65 (-18,53; - 4,76)	<0,001
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,167</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	164	51 (31,1)	69	15 (21,7)	HR: 0,77 (0,44; 1,43)	0,396
≥30 Tage vor der ersten Dosis	69	14 (20,3)	43	10 (23,3)	HR: 0,38 (0,17; 0,89)	0,027
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,012</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	167	87	62	MWD: 12,28 (7,83; 16,72)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	72	49	35	MWD: 2,62 (-3,51; 8,75)	0,401
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,192</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	151	54 (35,8)	67	9 (13,4)	OR: 3,59 (1,72; 8,26)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	64	19 (29,7)	38	8 (21,1)	OR: 1,58 (0,63; 4,26)	0,334

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p = 0,140</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	151	58 (38,4)	67	7 (10,4)	OR: 5,35 (2,42; 13,55)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	64	20 (31,3)	38	7 (18,4)	OR: 2,01 (0,79; 5,66)	0,148
Physische Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,184</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	171	49 (28,7)	73	27 (37,0)	HR: 0,60 (0,38; 0,98)	0,044
≥30 Tage vor der ersten Dosis	73	13 (17,8)	43	17 (39,5)	HR: 0,34 (0,16; 0,69)	0,003
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,196</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	171	58 (33,9)	73	17 (23,3)	HR: 0,73 (0,43; 1,29)	0,266
≥30 Tage vor der ersten Dosis	73	19 (26,0)	43	12 (27,9)	HR: 0,40 (0,19; 0,85)	0,019
Emotionale Funktion						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,092</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	107	47 (43,9)	55	20 (36,4)	OR: 1,37 (0,71; 2,71)	0,353
≥30 Tage vor der ersten Dosis	43	21 (48,8)	31	6 (19,4)	OR: 3,98 (1,42; 12,48)	0,008
Kognitive Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,092</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	167	87	62	MWD: 7,85 (4,23; 11,46)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	72	49	35	MWD: 2,57 (-2,42; 7,55)	0,311
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,148</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	172	52 (30,2)	73	35 (47,9)	HR: 0,46 (0,30; 0,70)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	73	28 (38,4)	43	18 (41,9)	HR: 0,78 (0,43; 1,44)	0,415

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Visuelle Analogskala						
<i>MMRM-Modell; p = 0,140</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	186	150	81	55	MWD: 7,96 (3,48; 12,44)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	77	65	44	31	MWD: 2,24 (-3,94; 8,43)	0,476
Sicherheit						
UE						
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,179</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	189 (97,9)	87	87 (100)	HR: 0,46 (0,3; 0,60)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	84 (97,7)	49	48 (98,0)	HR: 0,62 (0,44; 0,89)	0,011
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,005</i>						
<30 Tage vor der ersten Dosis	193	189 (97,9)	87	87 (100)	IDR: 0,224 (0,175; 0,291)	<0,001
≥30 Tage vor der ersten Dosis	86	84 (97,7)	49	48 (98,0)	IDR: 0,416 (0,293; 0,597)	<0,001
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

In der AURA3-Studie waren für 193 von 279 Osimertinib-Patienten weniger als 30 Tage seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vergangen, im Chemotherapie-Arm war dies bei 87 der 140 Patienten der Fall.

Unterschiede zwischen den Therapiearmen wurden nur bei Endpunkten der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt. Bei Patienten mit weniger als 30 Tagen seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung konnte eine statistisch signifikant höhere Verbesserung der Endpunkte *Hämoptyse*, *wunder Mund*, *globaler Gesundheitsstatus*, *kognitive Funktion* sowie in der *visuellen Analogskala* des EQ-5D-5L, jeweils bis zur Woche 24 ausgewertet, durch eine Osimertinib-Behandlung erzielt werden. Für Patienten mit einer längeren Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Des Weiteren konnte für diese Patienten die Zeit bis zur Verschlechterung der Endpunkte *Haarausfall* (bis Therapieabbruch), *wunder Mund* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) sowie der *kognitiven Funktion* (bis Woche 24) durch Osimertinib statistisch signifikant hinausgezögert werden, während bei den Patienten mit einer längeren Zeit seit der letzten Behandlung kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Bei Patienten mit mehr als 30 Tagen seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung konnte die Verbesserungsrate der *Schmerzen in der Brust* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) sowie der *emotionalen Funktion* (bis Woche 24) statistisch signifikant gesteigert werden, während für Patienten mit weniger Tagen kein Unterschied festgestellt werden konnte.

Für alle anderen Endpunkte mit einem Hinweis oder Beleg auf eine Interaktion ergeben sich stets gleichgerichtete Effekte oder keine Unterschiede in beiden Subgruppen.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Zeit seit der letzten EGFR-TKI-Behandlung vor Studienbeginn zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.9 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-79: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
DCR; $p = 0,077$						
Cisplatin	87	79 (90,8)	45	37 (82,2)	OR: 2,14 (0,73; 6,24)	0,162
Carboplatin	192	181 (94,3)	95	67 (70,5)	OR: 6,88 (3,33; 15,15)	<0,001
Symptomatik						
EORTC-QLQ-LC13						
Dysphagie						
Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); $p = 0,034$						
Cisplatin	87	16 (22,9)	45	28 (66,7)	HR: 0,23 (0,12; 0,42)	<0,001
Carboplatin	192	52 (32,7)	95	33 (44,6)	HR: 0,51 (0,33; 0,80)	0,004
Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); $p = 0,018$						
Cisplatin	87	18 (25,7)	45	24 (57,1)	HR: 0,23 (0,12; 0,43)	<0,001
Carboplatin	192	66 (41,5)	95	31 (41,9)	HR: 0,57 (0,37; 0,88)	0,013
Haarausfall						
MMRM-Model (bis Woche 24); $p = 0,049$						
Cisplatin	87	70	45	42	MWD: -7,17 (-10,91; - 3,44)	<0,001
Carboplatin	192	158	95	71	MWD: -2,49 (-5,27; 0,30)	0,080

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,112</i>						
Cisplatin	87	17 (24,3)	45	20 (47,6)	HR: 0,32 (0,16; 0,61)	<0,001
Carboplatin	192	45 (28,3)	95	19 (26,4)	HR: 0,62 (0,37; 1,10)	0,099
Schmerzen in Arm oder in der Schulter						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,118</i>						
Cisplatin	87	70	45	42	MWD: -7,44 (-12,37; - 2,51)	0,003
Carboplatin	192	158	95	71	MWD: -2,54 (-6,24; 1,15)	0,176
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,117</i>						
Cisplatin	87	23 (32,9)	45	17 (40,5)	HR: 0,55 (0,29; 1,04)	0,066
Carboplatin	192	73 (46,5)	95	23 (32,9)	HR: 1,02 (0,65; 1,68)	0,921
Schmerzen in anderen Körperteilen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,076</i>						
Cisplatin	87	29 (41,4)	45	28 (68,3)	HR: 0,46 (0,27; 0,77)	0,004
Carboplatin	192	69 (44,5)	95	32 (46,4)	HR: 0,83 (0,55; 1,28)	0,402
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,185</i>						
Cisplatin	87	35 (50,0)	45	25 (61,0)	HR: 0,53 (0,32; 0,90)	0,020
Carboplatin	192	78 (50,3)	95	29 (42,0)	HR: 0,84 (0,55; 1,30)	0,421
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Fatigue						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,110</i>						
Cisplatin	87	71	45	39	MWD: - 14,78 (-21,57; - 8,00)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: -7,80 (-13,04; - 2,55)	0,004
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,107</i>						
Cisplatin	87	36 (49,3)	45	30 (69,8)	HR: 0,54 (0,33; 0,88)	0,015
Carboplatin	192	80 (47,3)	95	28 (41,8)	HR: 0,92 (0,60; 1,44)	0,698
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,066</i>						
Cisplatin	87	36 (49,3)	45	25 (58,1)	HR: 0,50 (0,30; 0,84)	0,010
Carboplatin	192	85 (50,3)	95	19 (28,4)	HR: 0,97 (0,60; 1,64)	0,898
Übelkeit und Erbrechen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,044</i>						
Cisplatin	87	71	45	35	MWD: -8,66 (-12,63; - 4,70)	<0,001
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: -3,52 (-6,58; -0,45)	0,025
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Diarrhö						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,102</i>						
Cisplatin	87	71	45	39	MWD: 4,31 (-0,97; 9,60)	0,109
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: 9,88 (5,79; 13,97)	<0,001
Dyspnoe						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,096</i>						
Cisplatin	87	71	45	39	MWD: - 11,15 (-17,79; - 4,51)	0,001
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: -4,04 (-9,16; 1,08)	0,121

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,048</i>						
Cisplatin	87	16 (22,2)	45	21 (48,8)	HR: 0,35 (0,18; 0,67)	0,002
Carboplatin	192	47 (29,2)	95	20 (29,0)	HR: 0,81 (0,49; 1,40)	0,439
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,035</i>						
Cisplatin	87	11 (15,3)	45	12 (27,9)	HR: 0,29 (0,13; 0,67)	0,004
Carboplatin	192	54 (33,5)	95	13 (18,8)	HR: 0,86 (0,48; 1,65)	0,635
Finanzielle Schwierigkeiten						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,036</i>						
Cisplatin	22	10 (45,5)	20	11 (55,0)	OR: 0,68 (0,20; 2,30)	0,536
Carboplatin	46	28 (60,9)	24	7 (29,2)	OR: 3,78 (1,35; 11,50)	0,011
Schlaflosigkeit						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,030</i>						
Cisplatin	87	71	45	39	MWD: - 13,66 (-20,51; - 6,80)	<0,001
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: -4,06 (-9,37; 1,24)	0,133
Verstopfung						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,166</i>						
Cisplatin	87	17 (23,6)	45	15 (34,9)	HR: 0,36 (0,18; 0,74)	0,006
Carboplatin	192	54 (32,5)	95	15 (22,1)	HR: 0,69 (0,40; 1,27)	0,218

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,035</i>						
Cisplatin	87	21 (28,4)	45	23 (53,5)	HR: 0,40 (0,22; 0,73)	0,003
Carboplatin	192	67 (39,4)	95	26 (37,1)	HR: 0,89 (0,57; 1,44)	0,638
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,065</i>						
Cisplatin	87	24 (32,4)	45	17 (39,5)	HR: 0,43 (0,23; 0,81)	0,010
Carboplatin	192	82 (48,2)	95	19 (27,1)	HR: 0,91 (0,56; 1,54)	0,704
Physische Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,062</i>						
Cisplatin	87	18 (24,7)	45	23 (53,5)	HR: 0,33 (0,18; 0,62)	<0,001
Carboplatin	192	44 (25,7)	95	21 (28,8)	HR: 0,72 (0,43; 1,24)	0,228
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,020</i>						
Cisplatin	87	21 (28,8)	45	18 (41,9)	HR: 0,35 (0,18; 0,66)	0,002
Carboplatin	192	56 (32,7)	95	11 (15,1)	HR: 0,99 (0,54; 2,00)	0,979
Rollenfunktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,124</i>						
Cisplatin	87	26 (36,6)	45	23 (56,1)	HR: 0,37 (0,21; 0,65)	<0,001
Carboplatin	192	81 (48,2)	95	24 (34,8)	HR: 0,64 (0,41; 1,04)	0,073
Soziale Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,049</i>						
Cisplatin	87	71	45	39	MWD: 12,63 (6,37; 18,89)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Carboplatin	192	168	95	58	MWD: 4,69 (-0,15; 9,53)	0,057
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,061</i>						
Cisplatin	87	24 (33,3)	45	18 (42,9)	HR: 0,42 (0,23; 0,78)	0,007
Carboplatin	192	71 (41,3)	95	16 (23,2)	HR: 0,91 (0,54; 1,62)	0,726
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,003</i>						
Cisplatin	87	86 (98,9)	45	45 (100)	IDR: 0,174 (0,122; 0,251)	<0,001
Carboplatin	192	187 (97,4)	91	90 (98,9)	IDR: 0,345 (0,270; 0,446)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms						
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,038</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	OR: 0,13 (0,05; 0,29)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	OR: 0,36 (0,21; 0,61)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,055</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	HR: 0,12 (0,06; 0,23)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	HR: 0,26 (0,16; 0,41)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,054</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	IDR: 0,067 (0,034; 0,125)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	IDR: 0,142 (0,092; 0,219)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Verminderter Appetit						
<i>Häufigkeit; p = 0,156</i>						
Cisplatin	87	19 (21,8)	45	22 (48,9)	OR: 0,29 (0,13; 0,63)	0,002
Carboplatin	192	38 (19,8)	91	27 (29,7)	OR: 0,58 (0,33; 1,04)	0,069
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,199</i>						
Cisplatin	87	19 (21,8)	45	22 (48,9)	IDR: 0,143 (0,077; 0,265)	<0,001
Carboplatin	192	38 (19,8)	91	27 (29,7)	IDR: 0,240 (0,147; 0,396)	<0,001
Fatigue						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,179</i>						
Cisplatin	87	13 (14,9)	45	10 (22,2)	IDR: 0,366 (0,161; 0,858)	0,022
Carboplatin	192	35 (18,2)	91	29 (31,9)	IDR: 0,190 (0,116; 0,313)	<0,001
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p = 0,079</i>						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	OR: 0,28 (0,10; 0,73)	0,010
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	OR: 0,80 (0,41; 1,60)	0,519
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,116</i>						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	HR: 0,22 (0,08, 0,53)	<0,001
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	HR: 0,51 (0,27; 0,98)	0,043
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,136</i>						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	IDR: 0,154 (0,061; 0,373)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	IDR: 0,349 (0,191; 0,659)	0,002
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Hämatologisch						
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,150</i>						
Cisplatin	87	26 (29,9)	45	20 (44,4)	HR: 0,47 (0,26; 0,85)	0,014
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	41 (45,1)	HR: 0,28 (0,18; 0,43)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,099</i>						
Cisplatin	87	26 (29,9)	45	20 (44,4)	IDR: 0,297 (0,166; 0,538)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	41 (45,1)	IDR: 0,162 (0,105; 0,249)	<0,001
Asthenie						
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,150</i>						
Cisplatin	87	27 (31,0)	45	22 (48,9)	HR: 0,41 (0,24; 0,74)	0,003
Carboplatin	192	48 (25,0)	91	48 (52,7)	HR: 0,25 (0,16; 0,38)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,040</i>						
Cisplatin	87	27 (31,0)	45	22 (48,9)	IDR: 0,244 (0,139; 0,432)	<0,001
Carboplatin	192	48 (25,0)	91	48 (52,7)	IDR: 0,118 (0,079; 0,177)	<0,001
Anorexie						
<i>Häufigkeit; p = 0,156</i>						
Cisplatin	87	19 (21,8)	45	22 (48,9)	OR: 0,29 (0,13; 0,63)	0,002
Carboplatin	192	38 (19,8)	91	27 (29,7)	OR: 0,58 (0,33; 1,04)	0,069

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,199</i>						
Cisplatin	87	19 (21,8)	45	22 (48,9)	IDR: 0,143 (0,077; 0,265)	<0,001
Carboplatin	192	38 (19,8)	91	27 (29,7)	IDR: 0,240 (0,147; 0,396)	<0,001
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p = 0,038</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	OR: 0,13 (0,05; 0,29)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	OR: 0,36 (0,21; 0,61)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p = 0,055</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	HR: 0,12 (0,06; 0,23)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	HR: 0,26 (0,16; 0,41)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,054</i>						
Cisplatin	87	14 (16,1)	45	27 (60,0)	IDR: 0,067 (0,034; 0,125)	<0,001
Carboplatin	192	42 (21,9)	91	40 (44,0)	IDR: 0,142 (0,092; 0,219)	<0,001
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p = 0,079</i>						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	OR: 0,28 (0,10; 0,73)	0,010
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	OR: 0,80 (0,41; 1,60)	0,519
<i>Zeit bis zur UE; p = 0,116</i>						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	HR: 0,22 (0,08; 0,53)	<0,001
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	HR: 0,51 (0,27; 0,98)	0,043

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Inzidenzdichteverhältnis; $p = 0,136$						
Cisplatin	87	8 (9,2)	45	12 (26,7)	IDR: 0,154 (0,061; 0,373)	<0,001
Carboplatin	192	28 (14,6)	91	16 (17,6)	IDR: 0,349 (0,191; 0,659)	0,002
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Vom Studienarzt wurde vor Randomisierung patientenindividuell festgelegt, welche platinhaltige Chemotherapie ein Patient erhalten sollte, falls er in den Kontrollarm randomisiert werden sollte. Insgesamt hätten in AURA3 132 Patienten mit Cisplatin und Pemetrexed behandelt werden können, von denen letztendlich 45 Patienten in den Kontrollarm randomisiert worden sind. 287 Patienten hätten mit Carboplatin und Pemetrexed behandelt werden können, wovon 95 Patienten in den Kontrollarm randomisiert worden sind.

Patienten, die mit Carboplatin und Pemetrexed hätten behandelt werden können, profitierten im Endpunkt *Krankheitskontrollrate* von einer Behandlung mit Osimertinib mehr als von einer Chemotherapie, während für Patienten, die mit Cisplatin und Pemetrexed hätten behandelt werden können, kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte. Des Weiteren konnte für potenzielle Carboplatin-Patienten eine statistisch signifikant häufigere Verbesserung (bis Woche 24) im Symptom *finanzielle Schwierigkeiten* unter Osimertinib festgestellt werden, während Patienten mit geplanter Cisplatin-Behandlung keinen solchen Unterschied aufwiesen. Bei Carboplatin wurde weiterhin eine statistisch signifikant größere

Verschlechterung im Vergleich zur Baseline (MMRM-Model bis Woche 24) unter Osimertinib im Symptom *Diarrhö* festgestellt, während Patienten mit geplanter Cisplatin-Behandlung keine statistisch signifikante Veränderung erfuhren.

Für Patienten, die mit Cisplatin und Pemetrexed hätten behandelt werden können, konnten hingegen eine größere Verbesserung im Vergleich zur Baseline in den Symptomen *Haarausfall* (bis Woche 24), *Schmerzen in Arm oder in der Schulter* (bis Woche 24) und *Schlaflosigkeit* (bis Woche 24) sowie bei der *sozialen Funktion* (bis Woche 24) durch eine Osimertinib-Behandlung festgestellt werden, während potenzielle Carboplatin-Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied berichteten. Die Zeit bis zur Verschlechterung konnte für potenzielle Cisplatin-Patienten durch Osimertinib statistisch signifikant länger für folgende Symptome hinausgezögert werden: *Haarausfall* (bis Therapieabbruch), *Schmerzen in Arm oder in der Schulter* (bis Therapieabbruch), *Schmerzen in anderen Körperteilen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Fatigue* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30, bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) und *Verstopfung* (bis Therapieabbruch), während für potenzielle Carboplatin-Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen festgestellt werden konnte. In den Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte eine Verschlechterung statistisch signifikant länger durch Osimertinib hinausgezögert werden in den folgenden Funktionsskalen: *globaler Gesundheitsstatus* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *physische Funktion* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *Rollenfunktion* (bis Therapieabbruch) und in der *sozialen Funktion* (bis Therapieabbruch). Vor- oder Nachteile bei potenziellen Carboplatin-Patienten zeigen sich hier bei keiner Behandlungsoption.

Im Bereich der Sicherheit profitierten potenzielle Cisplatin-Patienten bei den Häufigkeitsangaben der unerwünschten Ereignisse verminderter *Appetit*, *Erbrechen* und *Anorexie*, während potenzielle Carboplatin-Patienten hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten.

Alle anderen Effektmodifikationen bestehen aus gleichgerichteten Effekten bzw. aus in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikanten Unterschieden.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie geplante platinhaltige Kombinationschemotherapie vor Randomisierung zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.10 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Region

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-80: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie Region

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
PFS; $p=0,101$						
Asien	163	77 (47,2)	80	64 (80)	HR: 0,32 (0,23; 0,45)	<0,001
Nord-Amerika	22	11 (50,0)	19	16 (84,2)	HR: 0,33 (0,15; 0,70)	0,004
Europa	67	34 (50,7)	31	23 (74,2)	HR: 0,38 (0,23; 0,66)	<0,001
restliche Welt	27	18 (66,7)	10	7 (70,0)	HR: 0,98 (0,143; 2,53)	0,972
TFST; $p=0,056$						
Asien	163	70 (42,9)	80	67 (83,8)	HR: 0,21 (0,15; 0,30)	<0,001
Nord-Amerika	22	13 (59,1)	19	17 (89,5)	HR: 0,26 (0,12; 0,53)	<0,001
Europa	67	28 (41,8)	31	24 (77,4)	HR: 0,22 (0,12; 0,38)	<0,001
restliche Welt	27	20 (74,1)	10	9 (90,0)	HR: 0,65 (0,31; 1,51)	0,304
TDT; $p=0,077$						
Asien	163	87 (53,4)	80	76 (95,0)	HR: 0,20 (0,14; 0,27)	<0,001
Nord-Amerika	22	14 (63,6)	19	18 (94,7)	HR: 0,23 (0,11; 0,46)	<0,001
Europa	67	32 (47,8)	31	28 (90,3)	HR: 0,17 (0,10; 0,29)	<0,001
restliche Welt	27	20 (74,1)	10	9 (90,0)	HR: 0,54 (0,25; 1,25)	0,145

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Symptomatik						
<i>EORTC QLQ-LC13</i>						
Dysphagie						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,095</i>						
Asien	155	41 (26,5)	73	42 (57,5)	HR: 0,30 (0,19; 0,46)	<0,001
Nord-Amerika	16	7 (43,8)	15	7 (46,7)	HR: NC	NC
Europa	40	14 (35,0)	19	8 (42,1)	HR: 0,68 (0,29; 1,69)	0,386
restliche Welt	18	6 (33,3)	9	4 (44,4)	HR: NC	NC
Haarausfall						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,191</i>						
Asien	163	156	80	71	MWD: -5,23 (-7,99; -2,46)	<0,001
Nord-Amerika	22	15	19	14	MWD: 0,10 (-7,06; 7,26)	0,978
Europa	67	40	31	19	MWD: -6,00 (-11,61; - 0,40)	0,036
restliche Welt	27	17	10	9	MWD: 2,07 (-5,82; 9,95)	0,607
Periphere Neuropathie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,093</i>						
Asien	163	156	80	71	MWD: -4,29 (-7,73; -0,85)	0,015
Nord-Amerika	22	15	19	14	MWD: 0,74 (-8,13; 9,61)	0,870
Europa	67	40	31	19	MWD: 4,71 (-2,19; 11,60)	0,180
restliche Welt	27	17	10	9	MWD: -6,37 (-16,08; 3,34)	0,198

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Schmerzen in anderen Körperteilen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,093</i>						
Asien	153	67 (43,8)	72	38 (52,8)	HR: 0,69 (0,46; 1,03)	0,069
Nord-Amerika	16	9 (56,3)	13	5 (38,5)	HR: NC	NC
Europa	38	17 (44,7)	17	12 (70,6)	HR: 0,33 (0,16; 0,71)	0,005
restliche Welt	18	5 (27,8)	8	5 (62,5)	HR: NC	NC
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,051</i>						
Asien	153	78 (51,0)	80	72 (44,4)	HR: 0,79 (0,53; 1,21)	0,272
Nord-Amerika	16	9 (56,3)	13	5 (38,5)	HR: NC	NC
Europa	38	20 (52,6)	17	11 (64,7)	HR: 0,33 (0,16; 0,73)	0,007
restliche Welt	18	6 (33,3)	8	6 (75,0)	HR: NC	NC
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Übelkeit und Erbrechen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,093</i>						
Asien	163	158	80	62	MWD: -7,55 (-10,51; - 4,58)	<0,001
Nord-Amerika	22	17	19	12	MWD: 2,13 (-5,58; 9,83)	0,587
Europa	67	44	31	15	MWD: -3,39 (-9,53; 2,76)	0,279
restliche Welt	27	20	10	8	MWD: -2,89 (-11,03, 5,25)	0,485
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,063</i>						
Asien	160	41 (25,6)	73	39 (53,4)	HR: 0,33 (0,21; 0,51)	<0,001
Nord-Amerika	19	9 (47,4)	15	3 (20,0)	HR: NC	NC
Europa	46	17 (37,0)	20	7 (35,0)	HR: 0,81 (0,35; 2,10)	0,649
restliche Welt	21	3 (14,3)	8	5 (62,5)	HR: NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,063</i>						
Asien	160	43 (26,9)	73	32 (43,8)	HR: 0,25 (0,15; 0,40)	<0,001
Nord-Amerika	19	8 (42,1)	15	1 (6,7)	NC	NC
Europa	46	16 (34,8)	20	5 (25,0)	HR: 0,67 (0,26; 2,04)	0,447
restliche Welt	21	6 (28,6)	8	6 (75,0)	NC	NC
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Appetitverlust						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,191</i>						
Asien	163	158	80	62	MWD: -9,77 (-15,48; - 4,06)	<0,001
Nord-Amerika	22	17	19	12	MWD: 7,40 (-7,33; 22,12)	0,324
Europa	67	44	31	15	MWD: -8,73 (-20,46; 3,01)	0,144
restliche Welt	27	20	10	8	MWD: -11,11 (-26,84; 4,63)	0,166
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,046</i>						
Asien	163	160 (98,2)	77	76 (98,7)	IDR: 0,340 (0,260; 0,450)	<0,001
Nord-Amerika	22	22 (100)	19	19 (100)	IDR: 0,505 (0,273; 0,943)	0,032
Europa	67	66 (98,5)	30	30 (100)	IDR: 0,193 (0,126; 0,300)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
restliche Welt	27	25 (92,6)	10	10 (100)	IDR: 0,223 (0,111; 0,488)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse mit Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred Terms						
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,019</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	OR: 0,15 (0,08; 0,28)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	OR: 0,56 (0,23; 1,37)	0,199
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,019</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	HR: 0,14 (0,008; 0,23)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	HR: 0,38 (0,19; 0,80)	0,011
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,012</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	IDR: 0,065 (0,039; 0,107)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	IDR: 0,194 (0,098; 0,401)	<0,001
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC
Fatigue						
<i>Zeit bis zum UE; p=0,147</i>						
Asien	163	14 (8,6)	77	17 (22,1)	HR: 0,28 (0,14; 0,58)	<0,001
Nord-Amerika	22	14 (63,3)	19	13 (68,4)	HR: 0,61 (0,28; 1,32)	0,203
Europa	67	14 (20,9)	30	4 (13,3)	NC	NC
restliche Welt	27	6 (22,2)	10	5 (50,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,098</i>						
Asien	163	14 (8,6)	77	17 (22,1)	IDR: 0,149 (0,072; 0,301)	<0,001
Nord-Amerika	22	14 (63,3)	19	13 (68,4)	IDR: 0,356 (0,166; 0,766)	0,009
Europa	67	14 (20,9)	30	4 (13,3)	NC	NC
restliche Welt	27	6 (22,2)	10	5 (50,0)	NC	NC
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,019</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	OR: 0,15 (0,08; 0,28)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	OR: 0,56 (0,23; 1,37)	0,199
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE, p=0,019</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	HR: 0,14 (0,08; 0,23)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	HR: 0,38 (0,19; 0,80)	0,011
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,012</i>						
Asien	163	24 (14,7)	77	41 (53,2)	IDR: 0,065 (0,039; 0,107)	<0,001
Nord-Amerika	22	7 (31,8)	19	11 (57,9)	NC	NC
Europa	67	20 (29,9)	30	13 (43,3)	IDR: 0,194 (0,098; 0,401)	<0,001
restliche Welt	27	5 (18,5)	10	2 (20,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Asthenie						
<i>Zeit bis zum UE; p=0,139</i>						
Asien	163	28 (17,2)	77	34 (44,2)	HR: 0,23 (0,13; 0,38)	<0,001
Nord-Amerika	22	14 (63,3)	19	13 (68,4)	HR: 0,56 (0,26; 1,21)	0,136
Europa	67	26 (38,8)	30	18 (60,0)	HR: 0,34 (0,19; 0,64)	0,001
restliche Welt	27	7 (25,9)	10	5 (50,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,040</i>						
Asien	163	14 (8,6)	77	17 (22,1)	IDR: 0,107 (0,065; 0,176)	<0,001
Nord-Amerika	22	14 (63,3)	19	13 (68,4)	IDR: 0,339 (0,159; 0,731)	0,006
Europa	67	14 (20,9)	30	4 (13,3)	IDR: 0,184 (0,101; 0,340)	<0,001
restliche Welt	27	6 (22,2)	10	5 (50,0)	NC	NC
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsdaten sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechraten; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

In der AURA3-Studie stammten im Osimertinib-Arm 163 Patienten aus Asien, 22 aus Nord-Amerika, 67 aus Europa und 27 aus den restlichen Teilen der Welt. Im Chemotherapie-Arm stammten 80 Patienten aus Asien, 19 aus Nord-Amerika, 31 aus Europa und 10 aus den restlichen Teilen der Welt.

Ein verlängertes *progressionsfreies Überleben (PFS)* wurde durch Osimertinib bei Patienten aus Asien, Nord-Amerika und Europa erreicht, während kein Unterschied zwischen den Behandlungen bei Patienten aus der restlichen Welt festgestellt werden konnte. Genau gleich verhält es sich bei den Endpunkten *Zeit bis zur ersten Folgetherapie (TFST)* sowie *Zeit bis zum Abbruch der randomisierten Therapie (TDT)*.

Eine statistisch signifikant größere Verbesserung im Vergleich zur Baseline konnten Patienten in einer Osimertinib-Therapie beim Symptom *Haarausfall* (bis Woche 24) erreichen, wenn Sie aus Asien oder Europa stammten, während dies nicht auf Patienten aus Nord-Amerika und der restlichen Welt zutrifft. Bei den Symptomen *periphere Neuropathie* (bis Woche 24), *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24) und *Appetitverlust* (bis Woche 24) profitierten allein asiatische Patienten von Osimertinib, während bei den anderen Patienten kein Unterschied festgestellt werden konnte. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome *Dysphagie* (bis Woche 24) und *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) konnte nur für Patienten unter Osimertinib-Therapie statistisch signifikant länger hinausgezögert werden, die aus Asien stammten. Bei allen anderen Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Für *Schmerzen in anderen Körperteilen* konnte durch Osimertinib die Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) nur für europäische Patienten statistisch signifikant länger hinausgezögert werden.

Beim unerwünschten Ereignis *Übelkeit* konnte nur für Patienten aus Asien ein durch Osimertinib statistisch signifikant reduziertes Auftreten dokumentiert werden. Bei den expositionszeitadjustierten Auswertungen konnte jedoch zusätzlich auch für Patienten aus Europa ein solcher Vorteil durch Osimertinib aufgedeckt werden. Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses *Fatigue* konnte bei Patienten aus Asien (Zeit bis zum UE) bzw. aus Asien und Nord-Amerika (Inzidenzdichtverhältnis) signifikant reduziert werden. Beim unerwünschten Ereignis *Asthenie* konnte die Zeit bis zum ersten Auftreten für Patienten aus Asien und Europa statistisch signifikant durch Osimertinib reduziert werden, wobei durch das Inzidenzdichtverhältnis zusätzlich auch Patienten aus Nord-Amerika einen solchen Vorteil erfuhren.

Bei allen anderen Hinweisen und Belegen auf eine Effektmodifikation handelt es sich um gleichgerichtete Effekte.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie Region zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.11 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA)

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA)

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
DCR; $p=0,160$						
positiv	116	107 (92,2)	56	43 (76,8)	OR: 3,59 (1,45; 9,31)	0,006
negativ	112	103 (92,0)	56	42 (75,0)	OR: 3,81 (1,55; 9,81)	0,003
unbekannt	51	50 (98,0)	28	19 (67,9)	OR: 23,68 (4,06; 451,92)	<0,001
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dyspnoe						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); $p=0,190$</i>						
positiv	72	47 (65,3)	40	10 (25,0)	OR: 5,64 (2,44; 13,92)	<0,001
negativ	65	35 (53,8)	31	10 (32,3)	OR: 2,45 (1,02; 6,20)	0,046
unbekannt	32	15 (46,9)	18	3 (16,7)	NC	NC
Hämoptyse						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); $p=0,159$</i>						
positiv	116	95	56	48	MWD: -0,30 (-1,66; 1,05)	0,659
negativ	112	92	56	43	MWD: -1,52 (-2,92; -0,11)	0,034
unbekannt	51	41	28	22	MWD: -2,55 (-4,53; -0,57)	0,012

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Husten						
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,170</i>						
positiv	116	95	56	48	MWD: -4,41 (-9,98; 1,16)	0,120
41n28e22gativ	112	92	56	42	MWD: -3,51 (-9,27; 2,24)	0,231
unbekannt	51	41	28	22	MWD: 4,00 (-3,93; 11,92)	0,323
Schmerzmedikation						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,130</i>						
positiv	116	38	56	25	MWD:0,42 (-8,18; 9,01)	0,924
negativ	112	26	56	10	MWD: -2,06 (-14,35; 10,22)	0,740
unbekannt	51	9	28	6	MWD:23,48 (0,91; 46,04)	0,041
Wunder Mund						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p=0,056</i>						
positiv	116	95	56	48	MWD: -5,01 (-9,20; -0,83)	0,019
negativ	112	92	56	43	MWD: -4,28 (-8,63;0,08)	0,054
unbekannt	51	41	28	22	MWD: 3,67 (-2,48; 9,81)	0,241
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,138</i>						
positiv	95	50 (52,6)	50	29 (58,0)	HR: 0,59 (0,37; 0,94)	0,028
negativ	93	44 (47,3)	43	24 (55,8)	HR: 0,68 (0,42; 1,14)	0,138
unbekannt	41	19 (46,3)	23	8 (34,8)	HR: 1,49 (0,67; 3,60)	0,335

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>MMRM-Model (bis Therapieabbruch); p=0,018</i>						
positiv	116	95	56	48	MWD: -3,48 (-8,11; 1,15)	0,140
negativ	112	92	56	42	MWD: -1,29 (-6,09; 3,51)	0,599
unbekannt	51	41	28	22	MWD: 7,30 (0,71; 13,88)	0,030
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,032</i>						
positiv	95	51 (53,7)	50	29 (58,0)	HR: 0,53 (0,34; 0,85)	0,010
negativ	93	52 (55,9)	43	20 (46,5)	HR: 0,82 (0,50; 1,42)	0,437
unbekannt	41	19 (46,3)	23	5 (21,7)	HR: 2,04 (0,82; 6,16)	0,131
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Übelkeit und Erbrechen						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p=0,088</i>						
positiv	101	28 (27,7)	50	17 (34,0)	HR: 0,64 (0,35; 1,20)	0,158
negativ	102	24 (23,5)	43	23 (53,5)	HR: 0,27 (0,15; 0,49)	<0,001
unbekannt	43	18 (41,9)	23	14 (60,9)	HR: 0,60 (0,30; 1,23)	0,158
Schmerzen						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p=0,100</i>						
positiv	70	43 (61,4)	42	24 (57,1)	OR: 1,19 (0,55; 2,60)	0,655
negativ	57	30 (52,6)	20	4 (20,0)	NC	NC
unbekannt	24	18 (75,0)	17	7 (41,2)	OR: 4,29 (1,17; 17,37)	0,028
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p=0,182</i>						
positiv	70	43 (61,4)	42	19 (45,2)	OR: 1,93 (0,89; 4,23)	0,095
negativ	57	31 (54,4)	20	3 (15,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
unbekannt	24	18 (75,0)	17	6 (35,3)	OR: 5,50 (1,48; 23,01)	0,010
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Dyspnoe						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p=0,084</i>						
positiv	92	20 (21,7)	47	11 (23,4)	HR: 0,47 (0,23; 1,02)	0,054
negativ	98	37 (37,8)	43	7 (16,3)	HR: 1,21 (0,57; 2,97)	0,641
unbekannt	43	8 (18,6)	22	7 (31,8)	NC	NC
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,086</i>						
positiv	116	114 (98,3)	55	55 (100,0)	IDR: 0,221 (0,161; 0,307)	<0,001
negativ	112	110 (98,2)	54	54 (100,0)	IDR: 0,296 (0,215; 0,413)	<0,001
unbekannt	51	49 (96,1)	27	26 (96,3)	IDR: 0,417 (0,262; 0,680)	<0,001
UE CTCAE Grad ≥3						
<i>Häufigkeit; p=0,083</i>						
positiv	116	43 (37,1)	55	24 (43,6)	OR: 0,76 (0,40; 1,47)	0,413
negativ	112	31 (27,7)	54	27 (50,0)	OR: 0,38 (0,19; 0,75)	0,005
unbekannt	51	8 (15,7)	27	13 (48,1)	OR: 0,20 (0,07; 0,57)	0,002
<i>Zeit bis zum UE; p=0,109</i>						
positiv	116	43 (37,1)	55	24 (43,6)	HR: 0,41 (0,25; 0,70)	0,001
negativ	112	31 (27,7)	54	27 (50,0)	HR: 0,28 (0,17; 0,48)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
unbekannt	51	8 (15,7)	27	13 (48,1)	HR: 0,14 (0,06; 0,34)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,104</i>						
positiv	116	43 (37,1)	55	24 (43,6)	IDR: 0,293 (0,179; 0,490)	<0,001
negativ	112	31 (27,7)	54	27 (50,0)	IDR: 0,216 (0,129; 0,363)	<0,001
unbekannt	51	8 (15,7)	27	13 (48,1)	IDR: 0,100 (0,039; 0,236)	<0,001
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred terms</i>						
Diarrhö						
<i>Häufigkeit; p=0,121</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	OR: 7,85 (3,17; 23,83)	<0,001
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	OR: 2,96 (1,39; 6,76)	0,004
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,155</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	HR: 4,68 (2,06; 13,48)	<0,001
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	HR: 2,09 (1,10; 4,39)	0,024
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,183</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	IDR: 3,029 (1,333; 8,710)	0,006
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	IDR: 1,417 (0,745; 2,980)	0,301
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,083</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	OR: 0,40 (0,20; 0,79)	0,008
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	OR: 0,17 (0,08; 0,34)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,141</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	HR: 0,28 (0,16; 0,48)	<0,001
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	HR: 0,16 (0,09; 0,27)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,149</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	IDR: 0,143 (0,084; 0,245)	<0,001
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	IDR: 0,082 (0,047; 0,140)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
Verminderter Appetit						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,155</i>						
positiv	116	27 (23,3)	55	18 (32,7)	IDR: 0,271 (0,150; 0,500)	<0,001
negativ	112	21 (18,8)	54	22 (40,7)	IDR: 0,147 (0,080; 0,268)	<0,001
unbekannt	51	9 (17,6)	27	9 (33,3)	NC	NC
Verstopfung						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,143</i>						
positiv	116	15 (12,9)	55	20 (36,4)	IDR: 0,099 (0,050; 0,192)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
negativ	112	22 (19,6)	54	21 (38,9)	IDR: 0,192 (0,106; 0,352)	<0,001
unbekannt	51	6 (11,8)	27	6 (22,2)	NC	NC
Anämie						
<i>Häufigkeit; p=0,116</i>						
positiv	116	6 (5,2)	55	15 (27,3)	OR: 0,15 (0,05; 0,38)	<0,001
negativ	112	12 (10,7)	54	12 (22,2)	OR: 0,42 (0,17; 1,02)	0,054
unbekannt	51	4 (7,8)	27	11 (40,7)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,089</i>						
positiv	116	6 (5,2)	55	15 (27,3)	HR: 0,12 (0,04; 0,29)	<0,001
negativ	112	12 (10,7)	54	12 (22,2)	HR: 0,33 (0,15; 0,75)	0,009
unbekannt	51	4 (7,8)	27	11 (40,7)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,047</i>						
positiv	116	6 (5,2)	55	15 (27,3)	IDR: 0,065 (0,023; 0,159)	<0,001
negativ	112	12 (10,7)	54	12 (22,2)	IDR: 0,221 (0,098; 0,497)	<0,001
unbekannt	51	4 (7,8)	27	11 (40,7)	NC	NC
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,023</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	OR: 1,45 (0,62; 3,69)	0,395
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	OR: 0,34 (0,13; 0,85)	0,022
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,037</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	HR: 0,82; (0,37; 1,98)	0,640

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	HR: 0,24 (0,10; 0,57)	0,001
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,046</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	IDR: 0,575 (0,268; 1,371)	0,198
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	IDR: 0,180 (0,076; 0,417)	<0,001
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Diarrhö						
<i>Häufigkeit; p=0,121</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	OR: 7,85 (3,17; 23,83)	<0,001
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	OR: 2,96 (1,39; 6,76)	0,004
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,155</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	HR: 4,68 (2,06; 13,48)	<0,001
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	HR: 2,09 (1,10; 4,39)	0,024
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,183</i>						
positiv	116	51 (44,0)	55	5 (9,1)	IDR: 3,029 (1,333; 8,710)	0,006
negativ	112	45 (40,2)	54	10 (18,5)	IDR: 1,417 (0,745; 2,980)	0,301
unbekannt	51	19 (37,3)	27	0 (0,0)	NC	NC

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Hauteffekte						
<i>Häufigkeit; p=0,177</i>						
positiv	116	62 (53,4)	55	13 (23,6)	OR: 3,71 (1,84; 7,86)	<0,001
negativ	112	61 (54,5)	54	7 (13,0)	OR: 8,03 (3,53; 20,84)	<0,001
unbekannt	51	23 (45,1)	27	2 (7,4)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,106</i>						
positiv	116	62 (53,4)	55	13 (23,6)	HR: 2,14 (1,22; 4,07)	0,007
negativ	112	61 (54,5)	54	7 (13,0)	HR: 4,74 (2,32; 11,40)	<0,001
unbekannt	51	23 (45,1)	27	2 (7,4)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,064</i>						
positiv	116	62 (53,4)	55	13 (23,6)	IDR: 1,539 (0,876; 2,925)	0,139
negativ	112	61 (54,5)	54	7 (13,0)	IDR: 3,816 (1,872; 9,166)	<0,001
unbekannt	51	23 (45,1)	27	2 (7,4)	NC	NC
Augeneffekte						
<i>Häufigkeit; p=0,091</i>						
positiv	116	16 (13,8)	55	5 (9,1)	OR: 1,60 (0,59; 5,12)	0,370
negativ	112	19 (17,0)	54	15 (27,8)	OR: 0,53 (0,25; 1,16)	0,112
unbekannt	51	8 (15,7)	27	4 (14,8)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,131</i>						
positiv	116	16 (13,8)	55	5 (9,1)	HR: 1,10 (0,43; 3,39)	0,847
negativ	112	19 (17,0)	54	15 (27,8)	HR: 0,45 (0,23; 0,90)	0,024
unbekannt	51	8 (15,7)	27	4 (14,8)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,179</i>						

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
positiv	116	16 (13,8)	55	5 (9,1)	IDR: 0,652 (0,256; 1,994)	0,423
negativ	112	19 (17,0)	54	15 (27,8)	IDR: 0,291 (0,148; 0,581)	<0,001
unbekannt	51	8 (15,7)	27	4 (14,8)	NC	NC
Asthenie						
<i>Zeit bis zum UE; p=0,196</i>						
positiv	116	38 (32,8)	55	31 (56,4)	HR: 0,33 (0,21; 0,54)	<0,001
negativ	112	28 (25,0)	54	33 (61,1)	HR: 0,21 (0,13; 0,35)	<0,001
unbekannt	51	9 (17,6)	27	6 (22,2)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,118</i>						
positiv	116	38 (32,8)	55	31 (56,4)	IDR: 0,167 (0,104; 0,270)	<0,001
negativ	112	28 (25,0)	54	33 (61,1)	IDR: 0,096 (0,058; 0,159)	<0,001
unbekannt	51	9 (17,6)	27	6 (22,2)	NC	NC
Anorexie						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,155</i>						
positiv	116	27 (23,3)	55	18 (32,7)	IDR: 0,271 (0,150; 0,500)	<0,001
negativ	112	21 (18,8)	54	22 (40,7)	IDR: 0,147 (0,080; 0,268)	<0,001
unbekannt	51	9 (17,6)	27	9 (33,3)	NC	NC
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,083</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	OR: 0,40 (0,20; 0,79)	0,008

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	OR: 0,17 (0,08; 0,34)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,141</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	HR: 0,28 (0,16; 0,48)	<0,001
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	HR: 0,16 (0,09; 0,27)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,149</i>						
positiv	116	29 (25,0)	55	25 (45,5)	IDR: 0,43 (0,084; 0,245)	<0,001
negativ	112	22 (19,6)	54	32 (59,3)	IDR: 0,082 (0,047; 0,140)	<0,001
unbekannt	51	5 (9,8)	27	10 (37,0)	NC	NC
Erbrechen						
<i>Häufigkeit; p=0,023</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	OR: 1,45 (0,62; 3,69)	0,395
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	OR: 0,34 (0,13; 0,85)	0,022
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
<i>Zeit bis zum UE; p=0,037</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	HR: 0,82 (0,37; 1,98)	0,640
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	HR:0,24 (0,10; 0,57)	0,001
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,046</i>						
positiv	116	23 (19,8)	55	8 (14,5)	IDR: 0,575 (0,268; 1,371)	0,198

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
negativ	112	10 (8,9)	54	12 (22,2)	IDR: 0,180 (0,076; 0,417)	<0,001
unbekannt	51	3 (5,9)	27	8 (29,6)	NC	NC
Verstopfung						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,143</i>						
positiv	116	15 (12,9)	55	20 (36,4)	IDR: 0,099 (0,050; 0,192)	<0,001
negativ	112	22 (19,6)	54	21 (38,9)	IDR: 0,192 (0,106; 0,352)	<0,001
unbekannt	51	6 (11,8)	27	6 (22,2)	NC	NC
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz ; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsrate sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Insgesamt wurde bei 172 Patienten eine T790M-Mutation des EGFR im Plasmatest bestätigt, wobei davon 116 mit Osimertinib und 56 mit Chemotherapie behandelt wurden. Bei weiteren 168 Patienten konnte eine solche Mutation nicht bestätigt werden (112 im Osimertinib-Arm und 56 im Chemotherapie-Arm). Bei den restlichen 51 Patienten im Osimertinib-Arm bzw. 28 Patienten im Chemotherapie-Arm war das Ergebnis nicht eindeutig bzw. unbekannt.

Bei Patienten mit einer im Plasmatest bestätigten T790M-Mutation konnte in dem Symptom *wunder Mund* (bis Woche 24) eine stärkere Verbesserung im Vergleich zur Baseline durch Osimertinib erreicht werden, während bei allen anderen Patienten kein Unterschied festgestellt

werden konnte. Außerdem konnte hier unter Osimertinib die Verschlechterung (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) statistisch signifikant länger hinausgezögert werden als unter Chemotherapie. Bei Patienten mit negativem Plasmatest konnte eine größere Verbesserung zur Baseline im Symptom *Hämoptyse* (bis Woche 24) durch Osimertinib erreicht werden, die auch für Patienten mit unbekanntem Plasmastatus erreicht wurde. Bei Patienten mit negativem Status konnte die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms *Übelkeit und Erbrechen* (bis Woche 24) erreicht werden. Ferner wurde bei Patienten mit unbekanntem Plasmastatus eine größere Verbesserung zur Baseline durch Osimertinib im Symptom *Schmerzmedikation* (bis Woche 24) erreicht werden. Diese Patienten konnten beim *wunden Mund* eine größere Verbesserung im Vergleich zur Baseline (bis Therapieabbruch) durch Osimertinib erreichen. Eine höhere Verbesserungsrate konnten diese Patienten durch Osimertinib auch bei *Schmerzen* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) erreichen, während bei allen anderen Patienten kein Unterschied erreicht wurde.

Bei den *unerwünschten Ereignissen mit Grad ≥ 3* konnten nur Patienten mit negativem oder unbekanntem Plasmastatus eine statistisch signifikant geringere Häufigkeit aufweisen, wobei sich bei den expositionszeitadjustierten Analysen hingegen für alle 3 Gruppen ein Vorteil unter Osimertinib zeigte. Beim unerwünschten Ereignis *Diarrhö* konnte durch das Inzidenzdichteverhältnis ein Nachteil durch Osimertinib nur bei Patienten mit positivem Status gezeigt werden, wobei dieser Unterschied zwischen den Behandlungen bei den anderen Analysen nicht deutlich wurde. Bei der *Anämie* wurde eine Effektmodifikation nur in der Häufigkeit gefunden, wobei positiv getestete Patienten hier von Osimertinib profitierten, andere Patienten zeigten keinen Unterschied zwischen den Behandlungen. Bei *Erbrechen* ist in allen drei Analysemethoden nur für Patienten mit negativem Plasmastatus ein Vorteil durch Osimertinib zu erkennen. Auch bei Hauteffekten wurde durch das Inzidenzdichteverhältnis ein Vorteil durch Osimertinib nur bei negativ getesteten Patienten festgestellt, wobei in den beiden anderen Analysen auch positiv getestete Patienten einen Vorteil aufwiesen. Für *Hauteffekte* (Inzidenzdichteverhältnis), *Augeneffekte* (Zeit bis zum UE und Inzidenzdichteverhältnis) sowie für *Erbrechen* (Häufigkeit, Zeit bis zum UE sowie Inzidenzdichteverhältnis) konnte jeweils nur für Patienten mit negativem Plasmastatus ein statistisch signifikanter Vorteil durch Osimertinib festgestellt werden.

Bei allen anderen Hinweisen oder Belegen auf eine Effektmodifikation handelte es sich um gleichgerichtete Effekte oder keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in allen Subgruppen.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie T790M-Mutationsstatus im Plasmatest (ctDNA) zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.3.1.3.2.12 Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie WHO PS zu Studienbeginn

Die folgende Tabelle wurde neu hinzugefügt:

Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen zur Kategorie WHO PS zu Studienbeginn

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Morbidität						
<i>PFS2; p = 0,087</i>						
WHO PS 0	102	40 (39,2)	56	21 (37,5)	HR: 1,43 (0,85; 2,48)	0,177
WHO PS 1	177	80 (45,2)	84	41 (48,8)	HR: 0,81 (0,56; 1,20)	0,288
Symptomatik						
EORTC QLQ-LC13						
Dysphagie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,080</i>						
WHO PS 0	102	79	56	41	MWD: -1,67 (-5,39; 2,06)	0,379
WHO PS 1	177	149	84	72	MWD: -5,86 (-8,73; -2,98)	<0,001
Haarausfall						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,004</i>						
WHO PS 0	102	79	56	41	MWD: -8,58 (-12,23; -4,93)	<0,001
WHO PS 1	177	149	84	72	MWD: -1,73 (-4,52; 1,06)	0,224
Husten						
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,081</i>						
WHO PS 0	51	29 (56,9)	29	18 (62,1)	OR: 0,81 (0,31; 2,03)	0,649
WHO PS 1	99	66 (66,7)	55	26 (47,3)	OR: 2,23 (1,14; 4,41)	0,019

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Periphere Neuropathie						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,147</i>						
WHO PS 0	102	79	56	41	MWD: -5,45 (-10,00; - 0,89)	0,019
WHO PS 1	177	149	84	72	MWD: -1,20 (-4,72; 2,32)	0,502
EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen						
Übelkeit und Erbrechen						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,148</i>						
WHO PS 0	102	81	56	40	MWD: -7,85 (-11,70; - 4,01)	<0,001
WHO PS 1	177	158	84	57	MWD: -4,20 (-7,32; -1,07)	0,009
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,017</i>						
WHO PS 0	82	17 (20,7)	43	25 (58,1)	HR: 0,25 (0,13; 0,46)	<0,001
WHO PS 1	164	53 (32,3)	73	29 (39,7)	HR: 0,62 (0,40; 1,00)	0,048
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,015</i>						
WHO PS 0	82	17 (20,7)	43	20 (46,5)	HR: 0,18 (0,09; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	164	56 (34,1)	73	24 (32,9)	HR: 0,49 (0,31; 0,81)	0,006
EORTC QLQ-C30 - Einzelsymptome						
Diarrhö						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,134</i>						
WHO PS 0	102	81	56	40	MWD: 5,10 (-0,02; 10,21)	0,051
WHO PS 1	177	158	84	57	MWD: 10,14 (5,96; 14,32)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Schlaflosigkeit						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,099</i>						
WHO PS 0	102	81	56	40	MWD: - 11,99 (-18,62; - 5,35)	<0,001
WHO PS 1	177	158	84	57	MWD: -4,78 (-10,19; 0,64)	0,084
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Globaler Gesundheitsstatus						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,032</i>						
WHO PS 0	81	30 (37,0)	42	25 (59,5)	HR: 0,43 (0,25; 0,73)	0,002
WHO PS 1	177	58 (35,6)	84	24 (33,8)	HR: 0,95 (0,59; 1,57)	0,821
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,094</i>						
WHO PS 0	81	36 (44,4)	42	20 (47,6)	HR: 0,50 (0,29; 0,88)	0,017
WHO PS 1	163	70 (42,9)	71	16 (22,5)	HR: 0,96 (0,57; 1,72)	0,881
Physische Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,012</i>						
WHO PS 0	82	15 (18,3)	43	20 (46,5)	HR: 0,26 (0,13; 0,50)	<0,001
WHO PS 1	162	47 (29,0)	73	24 (32,9)	HR: 0,75 (0,46; 1,26)	0,269
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,020</i>						
WHO PS 0	82	21 (25,6)	43	16 (37,2)	HR: 0,32 (0,17; 0,63)	0,001
WHO PS 1	162	56 (34,6)	73	13 (17,8)	HR: 0,92 (0,51; 1,76)	0,779

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Rollenfunktion						
<i>Verbesserungsrate (bis Therapieabbruch); p = 0,085</i>						
WHO PS 0	25	14 (56,0)	18	6 (33,3)	OR: 2,55 (0,74; 9,43)	0,139
WHO PS 1	110	61 (55,5)	47	5 (10,6)	OR: 10,46 (4,17; 32,04)	<0,001
Emotionale Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,194</i>						
WHO PS 0	82	13 (15,9)	41	39 (23,8)	HR: 0,39 (0,18; 0,85)	0,019
WHO PS 1	164	13 (31,7)	73	19 (26,0)	HR: 0,73 (0,43; 1,29)	0,273
<i>Verbesserungsrate (bis Woche 24); p = 0,075</i>						
WHO PS 0	48	23 (47,9)	29	11 (37,9)	OR: 1,51 (0,59; 3,93)	0,391
WHO PS 1	102	53 (52,0)	57	11 (19,3)	OR: 4,52 (2,17; 10,10)	<0,001
Kognitive Funktion						
<i>MMRM-Model (bis Woche 24); p = 0,100</i>						
WHO PS 0	102	81	56	40	MWD: 8,98 (4,34; 13,62)	<0,001
WHO PS 1	177	158	84	57	MWD: 3,98 (0,20; 7,75)	0,039
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Woche 24); p = 0,176</i>						
WHO PS 0	82	23 (28,0)	43	22 (51,2)	HR: 0,39 (0,22; 0,70)	0,002
WHO PS 1	163	57 (35,0)	73	31 (42,5)	HR: 0,65 (0,42; 1,02)	0,060
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,185</i>						
WHO PS 0	82	27 (32,9)	43	17 (39,5)	HR: 0,45 (0,24; 0,84)	0,013
WHO PS 1	163	67 (41,1)	73	20 (27,4)	HR: 0,76 (0,47; 1,29)	0,296

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
Soziale Funktion						
<i>Zeit bis zur Verschlechterung (bis Therapieabbruch); p = 0,142</i>						
WHO PS 0	80	24 (30,0)	42	15 (35,7)	HR: 0,43 (0,23; 0,84)	0,014
WHO PS 1	164	71 (43,3)	69	19 (27,5)	HR: 0,79 (0,49; 1,36)	0,387
Sicherheit						
UE						
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p = 0,075</i>						
WHO PS 0	102	100 (98,0)	55	55 (100)	IDR: 0,235 (0,170; 0,329)	<0,001
WHO PS 1	177	173 (97,7)	81	80 (98,8)	IDR: 0,345 (0,266; 0,452)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥10% auf Ebene der Preferred Terms						
Husten						
<i>Häufigkeit; p=0,119</i>						
WHO PS 0	102	15 (14,7)	55	10 (18,2)	OR: 0,78 (0,33; 1,91)	0,573
WHO PS 1	177	35 (19,8)	81	9 (11,1)	OR: 1,97 (0,93; 4,57)	0,076
<i>Zeit bis zum UE; p=0,164</i>						
WHO PS 0	102	15 (14,7)	55	10 (18,2)	HR: 0,56 (0,25; 1,29)	0,167
WHO PS 1	177	35 (19,8)	81	9 (11,1)	HR: 1,20 (0,60; 2,68)	0,620
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,186</i>						
WHO PS 0	102	12 (11,8)	55	25 (45,5)	OR: 0,16 (0,07; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	42 (51,9)	OR: 0,31 (0,18; 0,53)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,154</i>						
WHO PS 0	102	12 (11,8)	55	25 (45,5)	HR: 0,13 (0,06; 0,26)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	42 (51,9)	HR: 0,23 (0,15; 0,36)	<0,001
Verminderter Appetit						
<i>Häufigkeit; p=0,025</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	OR: 0,22 (0,10; 0,48)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	OR: 0,66 (0,37; 1,18)	0,161
<i>Zeit bis zum UE; p=0,045</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	HR: 0,18 (0,09; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	HR: 0,41 (0,25; 0,68)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,058</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	IDR: 0,112 (0,055; 0,220)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	IDR: 0,250 (0,156; 0,408)	<0,001
Verstopfung						
<i>Häufigkeit; p=0,045</i>						
WHO PS 0	102	14 (13,7)	55	25 (45,5)	OR: 0,19 (0,09; 0,41)	<0,001
WHO PS 1	177	29 (16,4)	81	22 (27,2)	OR: 0,53 (0,28; 0,99)	0,048
<i>Zeit bis zum UE; p=0,114</i>						
WHO PS 0	102	14 (13,7)	55	25 (45,5)	HR: 0,17 (0,08; 0,32)	<0,001
WHO PS 1	177	29 (16,4)	81	22 (27,2)	HR: 0,33 (0,19; 0,59)	<0,001
Fatigue						
<i>Häufigkeit; p=0,002</i>						
WHO PS 0	102	9 (8,8)	55	20 (36,4)	OR: 0,17 (0,07; 0,40)	<0,001
WHO PS 1	177	39 (22,0)	81	19 (23,5)	OR: 0,92 (0,50; 1,75)	0,800

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,003</i>						
WHO PS 0	102	9 (8,8)	55	20 (36,4)	HR: 0,17 (0,07; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	177	39 (22,0)	81	19 (23,5)	HR: 0,67 (0,39; 1,19)	0,170
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,004</i>						
WHO PS 0	102	9 (8,8)	55	20 (36,4)	IDR: 0,095 (0,041; 0,203)	<0,001
WHO PS 1	177	39 (22,0)	81	19 (23,5)	IDR: 0,369 (0,216; 0,651)	<0,001
Anämie						
<i>Häufigkeit; p=0,032</i>						
WHO PS 0	102	11 (10,8)	55	11 (20,0)	OR: 0,48 (0,19; 1,21)	0,120
WHO PS 1	177	11 (6,2)	81	27 (33,3)	OR: 0,13 (0,06; 0,28)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,026</i>						
WHO PS 0	102	11 (10,8)	55	11 (20,0)	HR: 0,37 (0,16; 0,88)	0,025
WHO PS 1	177	11 (6,2)	81	27 (33,3)	HR: 0,11 (0,05; 0,22)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,014</i>						
WHO PS 0	102	11 (10,8)	55	11 (20,0)	IDR: 0,248 (0,106; 0,580)	0,002
WHO PS 1	177	11 (6,2)	81	27 (33,3)	IDR: 0,064 (0,030; 0,125)	<0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Hämatologisch						
<i>Häufigkeit; p=0,013</i>						
WHO PS 0	102	30 (29,4)	55	19 (34,5)	OR: 0,79 (0,39; 1,60)	0,509
WHO PS 1	177	38 (21,5)	81	42 (51,9)	OR 0,25 (0,14; 0,44)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,005</i>						
WHO PS 0	102	30 (29,4)	55	19 (34,5)	HR: 0,60 (0,34; 1,09)	0,095
WHO PS 1	177	38 (21,5)	81	42 (51,9)	HR: 0,22 (0,14; 0,34)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p<0,001</i>						
WHO PS 0	102	30 (29,4)	55	19 (34,5)	IDR: 0,402 (0,228; 0,726)	0,003
WHO PS 1	177	38 (21,5)	81	42 (51,9)	IDR: 0,115 (0,074; 0,178)	<0,001
Asthenie						
<i>Häufigkeit; p=0,005</i>						
WHO PS 0	102	19 (18,6)	55	33 (60,0)	OR: 0,15 (0,07; 0,31)	<0,001
WHO PS 1	177	56 (31,6)	81	37 (45,7)	OR: 0,55 (0,32; 0,95)	0,030
<i>Zeit bis zum UE; p=0,009</i>						
WHO PS 0	102	19 (18,6)	55	33 (60,0)	HR: 0,16 (0,09; 0,29)	<0,001
WHO PS 1	177	56 (31,6)	81	37 (45,7)	HR: 0,41 (0,27; 0,63)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,004</i>						
WHO PS 0	102	19 (18,6)	55	33 (60,0)	IDR: 0,079 (0,044; 0,137)	<0,001
WHO PS 1	177	56 (31,6)	81	37 (45,7)	IDR: 0,219 (0,145; 0,334)	<0,001
Anorexie						
<i>Häufigkeit; p=0,025</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	OR: 0,22 (0,10; 0,48)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	OR: 0,66 (0,37; 1,18)	0,161

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<i>Zeit bis zum UE; p=0,045</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	HR: 0,18 (0,09; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	HR: 0,41 (0,25; 0,68)	<0,001
<i>Inzidenzdichteverhältnis; p=0,058</i>						
WHO PS 0	102	13 (12,7)	55	22 (40,0)	IDR: 0,112 (0,055; 0,220)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	27 (33,3)	IDR: 0,250 (0,156; 0,408)	<0,001
Übelkeit						
<i>Häufigkeit; p=0,186</i>						
WHO PS 0	102	12 (11,8)	55	25 (45,5)	OR: 0,16 (0,07; 0,35)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	42 (51,9)	OR: 0,31 (0,18; 0,53)	<0,001
<i>Zeit bis zum UE; p=0,154</i>						
WHO PS 0	102	12 (11,8)	55	25 (45,5)	HR: 0,13 (0,06; 0,26)	<0,001
WHO PS 1	177	44 (24,9)	81	42 (51,9)	HR: 0,23 (0,15; 0,36)	<0,001
Verstopfung						
<i>Häufigkeit; p=0,045</i>						
WHO PS 0	102	14 (13,7)	55	25 (45,5)	OR: 0,19 (0,09; 0,41)	<0,001
WHO PS 1	177	29 (16,4)	81	22 (27,2)	OR: 0,53 (0,28; 0,99)	0,048
<i>Zeit bis zum UE; p=114</i>						
WHO PS 0	102	14 (13,7)	55	25 (45,5)	HR: 0,17 (0,08; 0,32)	<0,001
WHO PS 1	177	29 (16,4)	81	22 (27,2)	HR: 0,33 (0,19; 0,59)	<0,001

Endpunkt/ Modell inkl. Interaktions- test/ Subgruppen	Osimertinib (N=279)		Chemotherapie (N=140)		Behandlungseffekt Osimertinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	Effekt- schätzer (95%-KI) ^a	p-Wert
<p>a: HR <1: Vorteil von Osimertinib; IDR<1: Vorteil von Osimertinib; MWD<0: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik) bzw. MWD>0: Vorteil von Osimertinib (gesundheitsbezogene Lebensqualität); OR<1: Vorteil von Osimertinib (Sicherheit) bzw. OR>1: Vorteil von Osimertinib (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p> <p>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; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Full Analysis-Set bzw. Safety Analysis Set bzw. für Verbesserungsraten sowie TTE-Analysen der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Patienten gemäß der jeweiligen Baselinescorebedingungen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NC: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrage; 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 Therapieabbruch; TFST: Zeit bis zur ersten Folgetherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TSST: Zeit bis zur zweiten Folgetherapie; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: Versus; WHO: World Health Organization</p> <p>Datenschnitte: DCO1: 15.04.2016; DCO2: 02.09.2016; Analyse-Sets: Full Analysis-Set (alle randomisierten Patienten), Safety Analysis-Set (alle Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)</p> <p>Quelle: Studienberichte AURA3 (1, 4) und Nachberechnungen (2, 3, 5-9)</p>						

Insgesamt wurden in den Osimertinib-Arm 102 von 279 Patienten sowie 56 von 140 Patienten in den Chemotherapie-Arm mit einem Performance Score (PS) von 0 randomisiert.

Patienten mit einem sehr guten PS wiesen im Gegensatz zu den anderen Patienten eine stärkere Verbesserung beim *Haarausfall* (bis Woche 24), bei der *peripheren Neuropathie* (bis Woche 24) und bei *Schlaflosigkeit* (bis Woche 24) auf. Außerdem konnte die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, definiert durch die Skalen *globaler Gesundheitsstatus* (bis Therapieabbruch), *physische Funktion* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch), *emotionale Funktion* (bis Woche 24), *kognitive Funktion* (bis Woche 24 und bis Therapieabbruch) sowie für die *soziale Funktion* (bis Therapieabbruch), nur bei diesen Patienten durch Osimertinib statistisch signifikant hinausgezögert werden im Vergleich zur Chemotherapie. Bei den Sicherheitsendpunkten konnte die Häufigkeit von *vermindertem Appetit* unter Patienten mit einem PS von 0 statistisch signifikant reduziert werden, gleiches galt auch für *Fatigue*, wobei hier zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten des UE nur bei diesen Patienten statistisch signifikant verlängert werden konnte. Abschließend konnte bei *Anorexie* die Häufigkeit bei den Patienten mit einem PS von 0 durch Osimertinib statistisch signifikant reduziert werden.

Patienten mit Performance Status 1 erreichten eine stärkere Verbesserung unter Osimertinib bei den Symptomen *Dysphagie* (bis Woche 24) und *Diarrhö* (bis Woche 24), während Patienten mit einem besseren PS weder Vor- noch Nachteile durch Osimertinib erfuhren. Des Weiteren erzielte ein größerer Anteil der Patienten mit einem PS von 1 eine Verbesserung um 10 Punkte

des Symptoms *Husten* (bis Woche 24) sowie in der *Rollenfunktion* (bis Woche 24) und in der *emotionalen Funktion* (bis Woche 24). Ferner konnten sie bei den UE-Kategorien *Anämie* in der Häufigkeit sowie bei *Hämatologischen Ereignissen* in der Häufigkeit und der Zeit bis zum Auftreten des UE von einer Behandlung mit Osimertinib im Vergleich zur Chemotherapie profitieren, während dies nicht für Patienten mit einem PS von 0 galt.

Alle übrigen Endpunkte zeigten in beiden Subgruppen gleichgerichtete Effekte oder für keine der Subgruppen einen Effekt zugunsten einer der beiden Therapien.

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen zur Kategorie WHO PS zu Studienbeginn zeigt sich kein einheitliches Bild. Es ist zudem unklar, ob es sich bei der Vielzahl an durchgeführten Interaktionstests um tatsächliche Effektmodifikationen oder um statistische Artefakte handelt. In Anbetracht der vielen gleichgerichteten Ergebnisse ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um keine tatsächlichen Effektmodifikationen handelt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quellen
AURA3	<u>Post-hoc-Analysen:</u> Nachberechnungen (3, 9)

4.7 Referenzliste

1. 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.
2. 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.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - EQ-5D Ed.2 (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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Additional Analyses - Safety Ed.2(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.