

IQWiG-Berichte – Nr. 544

**Osimertinib
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-20**

Addendum

Auftrag: A17-47
Version: 1.0
Stand: 28.09.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-20

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.09.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-47

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser
- Ana Liberman

Schlagwörter: Osimertinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen, Nutzenbewertung, NCT02151981

Keywords: Osimertinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02151981

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Datenverfügbarkeit zu spezifischen UE der Studie AURA3.....	2
2.2 Ergebnisse	3
3 Literatur	8
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen für die Cisplatin-Population der Studie AURA3	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Überlebenszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen für die Studie AURA3	3
Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed und (ergänzend) Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed	4
Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Häufige UE – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	9
Tabelle 5: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TK	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.09.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-20 (Osimertinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib Ergebnisse aus der Studie AURA3 vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurde eine Teilpopulation der Studie herangezogen, nämlich Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin festgelegt wurde (Cisplatin-Population). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation wurden ergänzend dargestellt [1].

Mit seiner Stellungnahme hat der pU ergänzende Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) nachgereicht, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU vorgelegten Auswertungen zu UE auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und Ebene der bevorzugten Bezeichnung (PT) und unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Die Bewertung soll sowohl für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Cisplatin festgelegt wurde, als auch für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 durchgeführt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Datenverfügbarkeit zu spezifischen UE der Studie AURA3

Der pU hat für die Nutzenbewertung von Osimertinib die Studie AURA3 vorgelegt. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Osimertinib mit einer platinbasierten Chemotherapie bestehend aus Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed. Die Behandlung mit der carboplatinbasierten Chemotherapie war in der Studie nicht explizit nach den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für die Off-Label-Indikation von Carboplatin [4] eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Patienten (Cisplatin-Population) herangezogen [1].

Für die relevante Teilpopulation der Studie fehlten Angaben zu den spezifischen UE. In seinem ursprünglichen Dossier [2] hatte der pU lediglich für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 Überlebenszeitanalysen zu spezifischen UE und dies auch nur selektiv vorgelegt. Diese Auswahl umfasste prädefinierte UE (vom pU als UE von besonderem Interesse bezeichnet), häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie häufige UE. Zu häufigen UE und häufigen schweren UE legte der pU dabei ausschließlich Auswertungen auf PT-Ebene der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vor, Auswertungen auf Ebene der SOC fehlten.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU Überlebenszeitanalysen für die SOC-Ebene der UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowohl für die Cisplatin als auch für die Gesamtpopulation der Studie AURA3 vor [3]. Für die Ereignisse auf Ebene der PT und die prädefinierten UE liefert der pU für die relevante Cisplatin-Population mit der Stellungnahme jedoch erneut keine Auswertungen. Die Informationsbasis für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist für die Cisplatin-Population damit weiterhin unvollständig.

Eine Übersicht über die im Dossier verfügbaren und vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Überlebenszeitanalysen zu häufigen UE, schweren UE und „UE von besonderem Interesse“ findet sich in der nachfolgenden Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der Überlebenszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen für die Studie AURA3

Endpunkt MedDRA-Ebene	Cisplatin-Population	Gesamtpopulation
häufige UE		
SOC	nachgereicht	nachgereicht
PT	Analysen fehlen	im Dossier verfügbar
häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
SOC	nachgereicht	nachgereicht
PT	Analysen fehlen	im Dossier verfügbar
im Studienbericht prädefinierte UE, die sich aus unterschiedlichen PTs zusammensetzen^a	Analysen fehlen	im Dossier verfügbar
a: vom pU als UE vom besonderen Interesse genannt CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.2 Ergebnisse

Tabelle 2 stellt die Ergebnisse zu den spezifischen UE für Osimertinib zusammen. Die vom pU für die Cisplatin-Population nachgereichten Daten (Anteile der Patienten mit mindestens 1 Ereignis) zu häufigen UE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed und (ergänzend) Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
AURA3										
spezifische UE										
Diarrhö (PT)	87	k. A.	45	k. A.	k. A.	279	n. e. 115 (41,2)	136	n. e. 15 (11,0)	3,67 [2,21; 6,56]; < 0,001
Verstopfung (PT)	87	k. A.	45	k. A.	k. A.	279	n. e. 43 (15,4)	136	n. e. 47 (34,6)	0,24 [0,16; 0,38]; < 0,001
Übelkeit (PT)	87	k. A.	45	k. A.	k. A.	279	n. e. 56 (20,1)	136	3,94 [n. b.] 67 (49,3)	0,20 [0,14; 0,30]; < 0,001
Erbrechen (PT)	87	k. A.	45	k. A.	k. A.	279	n. e. 36 (12,9)	136	n. e. 28 (20,6)	0,39 [0,23; 0,65]; < 0,001
Allgemeine Er- krankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC) ^a	87	k. A. [6,18; k. A.] 38 (43,7)	45	2,07 [0,85; k. A.] 27 (60,0)	0,47 [0,29; 0,78]; 0,004	279	19,61 [13,37; n. b.] 117 (41,9)	136	1,31 [0,76; 2,30] 88 (64,7)	0,36 [0,27; 0,48]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (spezifische UE, Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed und (ergänzend) Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed	Osimertinib		Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
AURA3										
spezifische UE										
Nageeffekte (AESI)		k. A.		k. A.	k. A.	279	n. e. 68 (24,4)	136	n. e. 2 (1,5)	12,24 [3,83; 74,61]; < 0,001
Hauteffekte (AESI)		k. A.		k. A.	k. A.	279	6,97 [n. b.] 146 (52,3)	136	n. e. 22 (16,2)	3,40 [2,22; 5,48]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes (SOC)	87	2,46 [0,76; k. A.] 51 (58,6)	45	n. e. [14,52; k. A.] 9 (20,0)	3,57 [1,85; 7,78]; < 0,001	279	2,83 [2,00; 6,87] 166 (59,5)	136	14,52 [14,52; n. b.] 37 (27,2)	2,28 [1,61; 3,30]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE vom CTCAE- Grad ≥ 3)	87	n. b. 0 (0)	45	n.b. [k. A.] 4 (8,9)	0,00 [k. A.; 0,23]; 0,001	279	n. e. 5 (1,8)	136	n. e. 21 (15,4)	0,07 [0,02; 0,18]; < 0,001
a: Die häufigsten PTs in der Gesamtpopulation sind Asthenie und Ermüdung. AESI: UE von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

In der Gesamtpopulation zeigen sich negative Effekte von Osimertinib bei Diarrhö, Nageleffekten und Nebenwirkungen der Haut (Hauteffekte und SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes). Bei den spezifischen UE Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich jeweils ein Vorteil von Osimertinib.

Unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme nachgelieferten Information zum Anteil der Patienten mit mindestens 1 häufigen UE (siehe Anhang A) liegen insgesamt keine Hinweise darauf vor, dass für die Cisplatin-Population andere spezifische schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen von Osimertinib vorliegen als in der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können daher herangezogen werden, um den potenziellen Einfluss der negativen Effekte bei einzelnen spezifischen UE auf das positive Gesamtergebnis (siehe Dossierbewertung A17-20 [1]) für Osimertinib abzuschätzen. Insgesamt ist nicht anzunehmen, dass negative Effekte in der Teilpopulation die positiven Effekte hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik von Osimertinib derart infrage stellen können, dass insgesamt nur ein geringer Zusatznutzen von Osimertinib resultiert. Die Einschätzung zum Zusatznutzen von Osimertinib ändert sich daher im Vergleich zur Bewertung nicht.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, weiterhin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed; eine genauere Quantifizierung ist wegen der fehlenden Daten zu spezifischen UE auf der PT-Ebene für die relevante Teilpopulation nicht möglich.

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3: Osimertinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR sowie einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt	▪ eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie) oder gegebenenfalls ▪ Best supportive Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ^b
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In der relevanten Teilpopulation der Studie AURA3 wurde in der Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed untersucht. Aussagen im Vergleich zu weiteren Therapien, die durch die Therapie nach Maßgabe des Arztes umfasst sind, sind auf Basis der Studie nicht möglich. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Dossierbewertung; Auftrag A17-20 [online]. 28.08.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 527). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-20_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. AstraZeneca. Osimertinib (TAGRISSO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.05.2017 [Zugriff: 11.08.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/286/>.
3. AstraZeneca. 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): study D5160C00003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 08.06.2016 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen für die Cisplatin-Population der Studie AURA3

Tabelle 4: Häufige UE – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 87	Cisplatin + Pemetrexed N = 45
AURA3		
Gesamtrate UE	86 (98, 9)	45 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55 (63,2)	15 (33,3)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18 (20,7)	18 (40,0)
PT	k. A.	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (27,6)	25 (55,6)
PT	k. A.	k. A.
Psychiatrische Erkrankungen	14 (16,1)	8 (17,8)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	22 (25,3)	17 (37,8)
PT	k. A.	k. A.
Augenerkrankungen	12 (13,8)	9 (20,0)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (5,7)	9 (20,0)
PT	k. A.	k. A.
Gefäßerkrankungen	8 (9,2)	9 (20,0)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (48,3)	15 (33,3)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	61 (70,1)	38 (84,4)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	51 (58,6)	9 (20,0)
PT	k. A.	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (40,2)	13 (28,9)
PT	k. A.	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	38 (43,7)	27 (60,0)
PT	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Häufige UE – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 87	Cisplatin + Pemetrexed N = 45
Untersuchungen	33 (37,9)	20 (44,4)
PT	k. A.	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (4,6)	3 (6,7)
PT	k. A.	k. A.
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 5: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Osimertinib vs. Cisplatin + Pemetrexed

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Osimertinib N = 87	Cisplatin + Pemetrexed N = 45
AURA3		
Gesamtrate UE CTCAE-Grad ≥ 3	24 (27,6)	22 (48,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,3)	2 (4,4)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	4 (8,9)
PT	k. A.	k. A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (6,9)	7 (15,6)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,3)	2 (4,4)
PT	k. A.	k. A.
Gefäßerkrankungen	0 (0,0)	2 (4,4)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (5,7)	2 (4,4)
PT	k. A.	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,1)	3 (6,7)
PT	k. A.	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,1)	3 (6,7)
PT	k. A.	k. A.
Untersuchungen	6 (6,9)	8 (17,8)
PT	k. A.	k. A.
a: MedDRA Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus		